

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 4 月 29 日 (29.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/035547 A1

(51) 国際特許分類: C07D 233/94, 233/92

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013134

(22) 国際出願日: 2003 年 10 月 14 日 (14.10.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2002-299896

2002 年 10 月 15 日 (15.10.2002) JP

特願 2003-37914 2003 年 2 月 17 日 (17.02.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8535 東京都千代田区神田司町2丁目9番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 後藤 文孝 (GOTO, Fumitaka) [JP/JP]; 〒771-0131 徳島県徳島市川内町大松 878-6 Tokushima (JP). 武村 憲昭 (TAKEMURA, Noriaki) [JP/JP]; 〒771-0144 徳島県徳島市川内町榎瀬 511-1 ガーデンハウス TADA-B-201 Tokushima (JP). 大谷 直明 (OTANI, Tadaaki) [JP/JP]; 〒771-0212 徳島県板野郡松茂町中喜来字稲本 80-2 シャンドルフルール C-211 Tokushima (JP). 長谷川 武司 (HASEGAWA, Takeshi) [JP/JP]; 〒771-1211 徳島県板野郡藍住町徳命字元村 146-11 第一愛日ハイツ 607

Tokushima (JP). 壺内 英継 (TSUBOUCHI, Hidetsugu) [JP/JP]; 〒770-0862 徳島県徳島市城東町1丁目2-35 Tokushima (JP). 宇積 尚登 (UTSUMI, Naoto) [JP/JP]; 〒772-0017 徳島県鳴門市撫養町立岩字七枚 220 番地 2 Tokushima (JP). 藤田 繁和 (FUJITA, Shigekazu) [JP/JP]; 〒779-0315 徳島県鳴門市大麻町市場字大畑 24 番地 Tokushima (JP). 黒田 英明 (KURODA, Hideaki) [JP/JP]; 〒779-3118 徳島県徳島市国府町井戸字前野 5-7 Tokushima (JP). 志津田 卓也 (SHITSUTA, Takuya) [JP/JP]; 〒771-0218 徳島県板野郡松茂町住吉 487 コーポラス KOKUFU3-A Tokushima (JP). 佐々木 博文 (SASAKI, Hirofumi) [JP/JP]; 〒771-0201 徳島県板野郡北島町北村字三町地 33-15 Tokushima (JP).

(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル 331 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, BR, BY, CA, CN, EG, ID, IN, KR, MX, PH, PL, RU, SG, UA, US, VN, ZA.

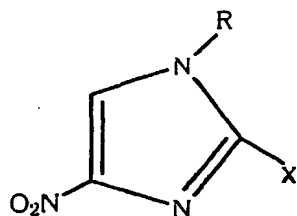
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 1-SUBSTITUTED 4-NITROIMIDAZOLE COMPOUND AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 1 位置換—4—ニトロイミダゾール化合物及びその製造法



(1)

(57) Abstract: A 1-substituted 4-nitroimidazole compound represented by the general formula (1): (1) [wherein R represents hydrogen, lower alkyl substituted by lower alkoxy, lower alkyl substituted by phenyl(lower alkoxy), lower alkyl substituted by cyano, phenyl(lower alkyl) optionally having as a substituent lower alkoxy on the phenyl ring, or a group represented by  $-CH_2R^A$ ; and X represents halogeno or a group represented by  $S(O)_n-R^1$ ]; or a salt of the compound. The compound of the general formula (1) is useful as an intermediate for various medicines and agricultural chemicals, especially as an intermediate for antitubercular agents.

[続葉有]

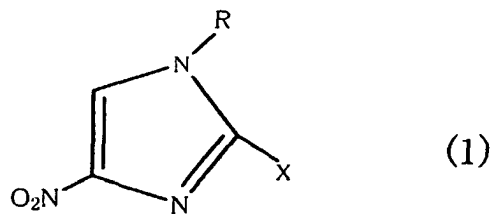
Best Available Copy

WO 2004/035547 A1



## (57) 要約:

本発明は、一般式 (1)



(式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基又は基-CH<sub>2</sub>R<sup>A</sup>を示し、Xはハロゲン原子又は基S(O)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup>を示す。) で表わされる1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物又はその塩及びその製造方法を提供する。一般式(1)の化合物は、種々の医薬、農薬の合成中間体、特に抗結核薬を製造するための中間体として有用である。

## 明 細 書

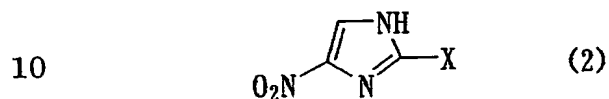
## 1 位置換－4－ニトロイミダゾール化合物及びその製造法

## 5 技術分野

本発明は、1 位置換－4－ニトロイミダゾール化合物及びその製造法に関する。

## 背景の技術

一般式 (2)

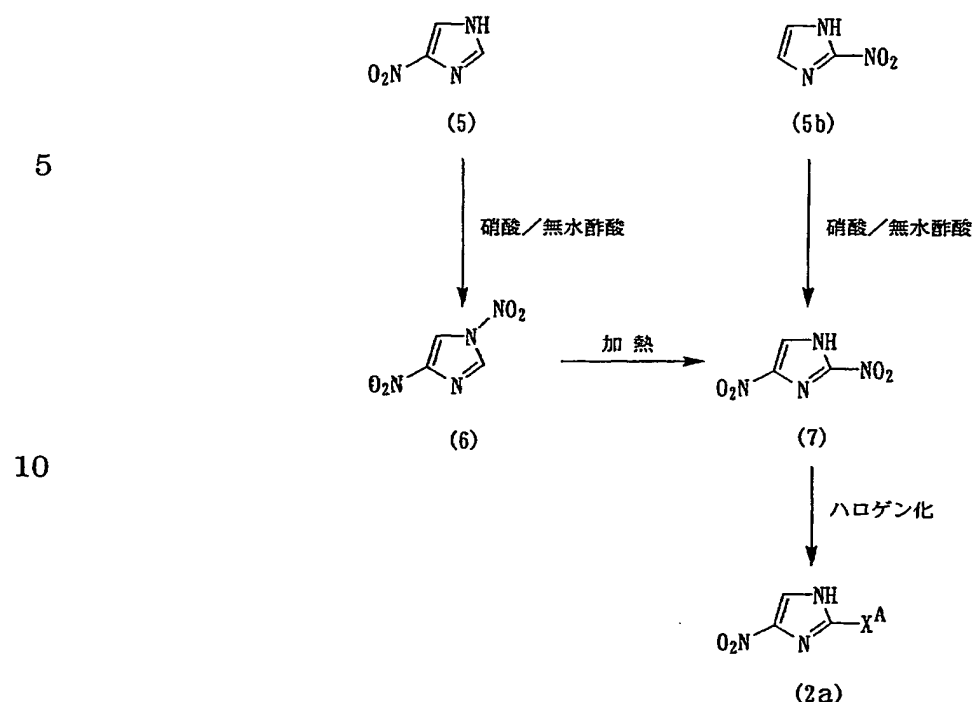


[式中、Xは、ハロゲン原子又は基－S (O)<sub>n</sub>－R<sup>1</sup>を示す。nは0又は1若しくは2の整数を示す。R<sup>1</sup>はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。]

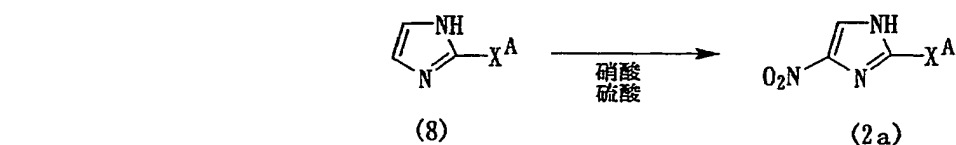
で表される4－ニトロイミダゾール化合物及びその塩は、種々の医薬、農薬等の合成中間体としてとりわけ抗結核薬を製造するための中間体として有用な化合物である。

従来、一般式 (2) の4－ニトロイミダゾール化合物の製造法としては、例えば、下記反応式－1 及び反応式－2 に示す方法が知られている (スウィンスキーら、ポリッシュ・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第56巻、第1261－1272頁 (1982年) (Jerzy SUWINSKI, Ewa SALWINSKA, Jan WATRAS and Maria WIDEL, Polish Journal of Chemistry, 56, 1261-1272 (1982)) 参照)。

## [反応式－１]



## [反応式－２]



[式中、 $X^A$ は、ハロゲン原子を示す。]

しかしながら、これらの方法には、種々の欠点があり、工業的製造方法として不適である。

例えば、反応式－１に示す方法では、反応中間体である化合物（６）及び化合物（７）が、化学的に不安定な化合物であり、落下、摩擦等の衝撃により爆発する危険がある。また、この方法では、化合物（６）を加熱して化合物（７）に導く反応（１３０℃付近）において化合物（６）のＴＮＲ温度（Temperature of No Return：化学プロセス内の装置で安全に取り扱うことができる最大温度６０～７０℃付近）を超えていること等から、目的化合物を工業的に大量生産するに

は、非常な危険が伴っていた。

反応式-2に示す方法は、化合物(8)をニトロ化する反応であるが、このニトロ化では、化合物(2a)が低収率で得られるに過ぎず、工業的に不利である。

#### 発明の開示

- 5 本発明は、下記一般式(1)で表わされる1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物又はその塩及びその製造方法を提供することを目的とする。

- また、本発明は、爆発等の危険の少ないより安全な方法で、高収率、高純度で一般式(2a)で表される4-ニトロイミダゾール化合物を製造する方法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、抗結核薬を製造するための中間体として使用できる新規な一般式(10)で表わされる1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物及び一般式(2b)又は(2c)で表わされる4-ニトロイミダゾール化合物を提供することを目的とする。
- 10

- 本発明者らは、上記目的を達成するために一般式(2a)で表される4-ニトロイミダゾール化合物の製造方法及び抗結核薬を製造するための中間体として使用できる新規な1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(3)で表される4-ニトロイミダゾール化合物、下記一般式(4)で表される4-ニトロイミダゾール化合物、下記一般式(25)で表わされる4-ニトロイミダゾール化合物、下記一般式(26)で表わされる1-ニトロイミダゾール化合物、下記一般式(10)で表わされる1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物又は一般式(26)又は(2c)で表わされる4-ニトロイミダゾール化合物を中間体として用いること、及び下記一般式(15)で表わされるイミダゾール化合物を新規な方法でニトロ化することによって、上記目的を達成できることを見出した。
- 15 20

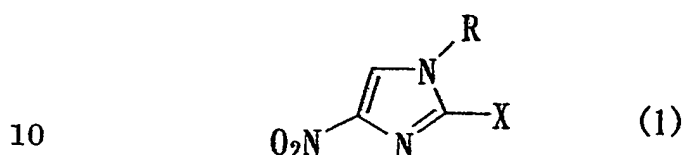
- 即ち、本発明者らの研究によれば、①下記一般式(3)で表される4-ニトロイミダゾール化合物を還元し、得られる下記一般式(1a)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を脱R<sup>A'</sup>基化することにより、②下記一般式(4)で表される4-ニトロイミダゾール化合物を還元することにより、③下記一般式(15)で表わされるイミダゾール化合物を新規の方法でニトロ化することにより、一般式(2a)で表される4-ニトロイミダゾール化合物を、爆発等
- 25

の危険の少ないより安全な方法で、しかも高収率、高純度で製造できることを見い出した。

本発明者らは、また、この方法の途中で生成する一般式(1)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物が、文献未記載の新規化合物であることを  
5 も見い出した。

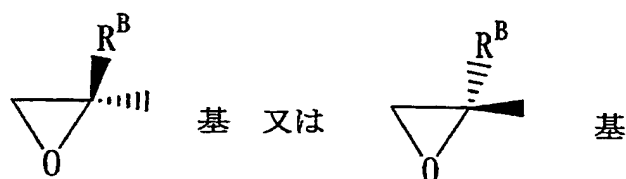
本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

1. 本発明は、一般式



[式中、Rは、水素原子、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基又は基-CH<sub>2</sub>R<sup>A</sup>を示す。

15 R<sup>A</sup>は、

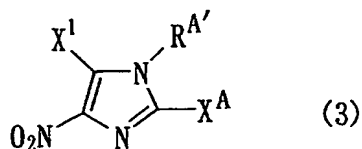


20 を示す。R<sup>B</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す。

Xは、ハロゲン原子又は基-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>1</sup>を示す。nは0又は1若しくは2の整数を示す。R<sup>1</sup>はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。

25 但し、Xがハロゲン原子を示すとき、Rは水素原子であってはならない。]  
で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物又はその塩である。

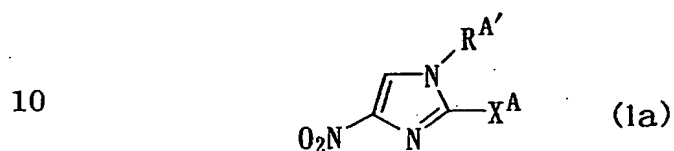
2. 本発明は、一般式



5 [式中、 $R^{A'}$  は低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基を示す。

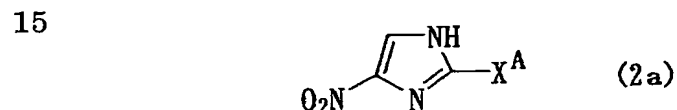
$X^1$  及び  $X^A$  は、それぞれハロゲン原子を示す。]

で表される 4-ニトロイミダゾール化合物を還元し、次いで得られる一般式



[式中、 $R^{A'}$  及び  $X^A$  は前記に同じ。]

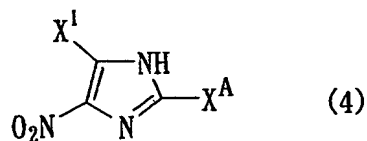
で表される 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を脱  $R^{A'}$  基化することを特徴とする一般式



[式中、 $X^A$  は前記に同じ。]

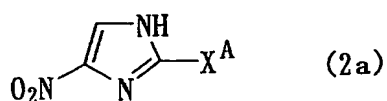
で表される 4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

20 3. 本発明は、一般式



[式中、 $X^A$  及び  $X^1$  は、前記に同じ。]

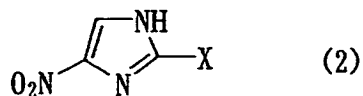
25 で表される 4-ニトロイミダゾール化合物を還元することを特徴とする一般式



[式中、 $X^A$  は前記に同じ。]

で表される 4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

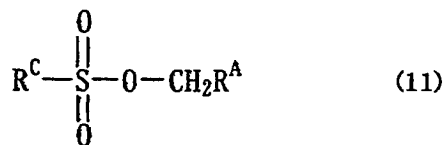
4. 本発明は、一般式 (2)



5

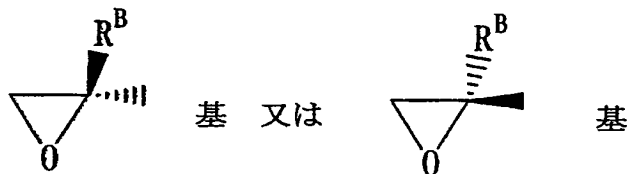
[式中、Xは、前記に同じ。]

で表される 4-ニトロイミダゾール化合物と一般式 (11)



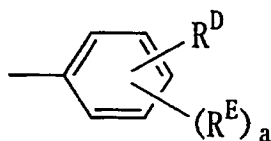
10

[式中、 $\text{R}^{\text{A}}$ は、



15

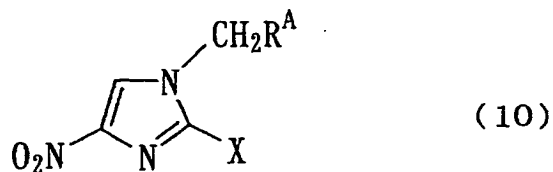
を示す。 $\text{R}^{\text{B}}$ は、水素原子又は低級アルキル基を示す。 $\text{R}^{\text{C}}$ は、基



20 を示す。 $\text{R}^{\text{D}}$ は、ニトロ基を示す。 $\text{R}^{\text{E}}$ は、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す。 $a$ は、0、1又は2を示す。 $a$ が2を示す場合、2つの $\text{R}^{\text{E}}$ は、同一であってもよいし、異なってもよい。]

で表されるグリシジルベンゼンスルホネート化合物とを反応させることにより、一般式 (10)

25

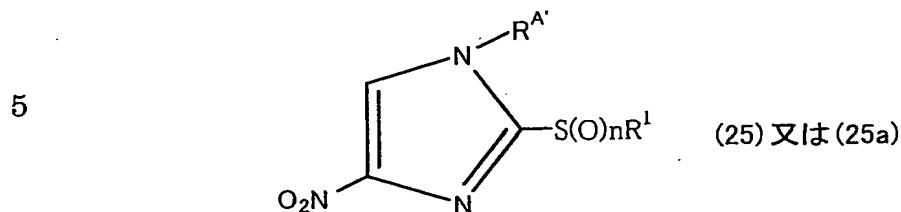


[式中、 $\text{R}^{\text{A}}$ 及びXは前記に同じ。]

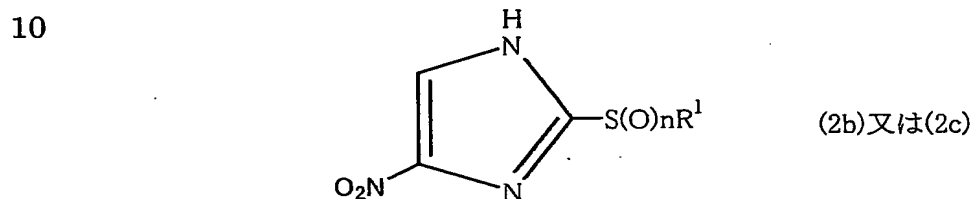


で表される 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を得ることを特徴とする 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

5. 本発明は一般式

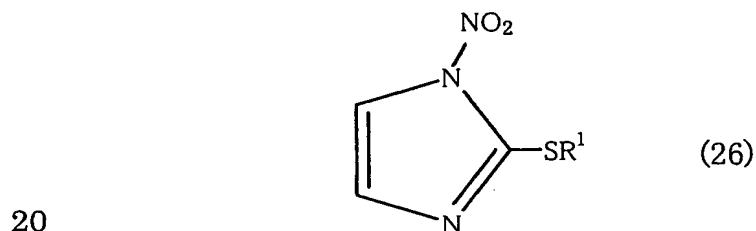


[式中  $R^{A'}$ 、 $n$  及び  $R^1$  は前記に同じ。] で表わされる 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を脱  $R^{A'}$  基化することを特徴とする一般式

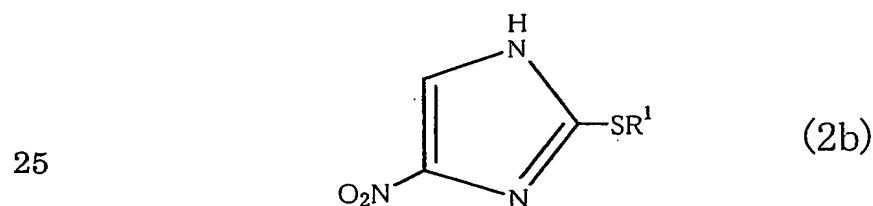


15 [式中  $R^1$  及び  $n$  は前記同じ。] で表わされる 4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

6. 本発明は、一般式

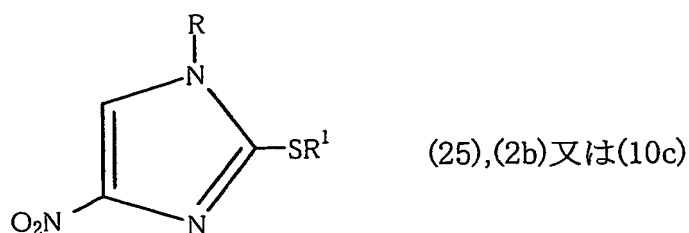


[式中  $R^1$  は前記に同じ。] で表わされる 1-ニトロイミダゾール化合物を転位することを特徴とする一般式

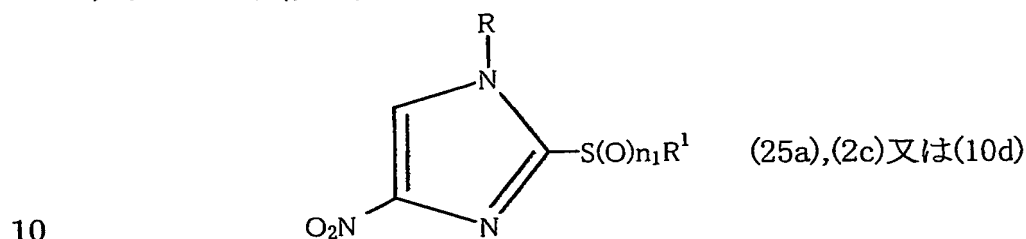


[式中、 $R^1$  は前記に同じ。] で表わされる 4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

7. 本発明は、一般式



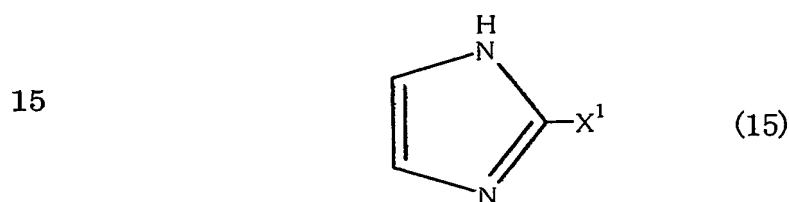
- 5 [式中R及びR<sup>1</sup>は前記に同じ。] で表わされる4-ニトロイミダゾールを酸化することを特徴とする一般式



10

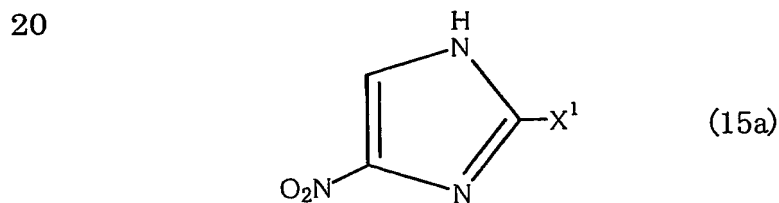
[式中R<sup>1</sup>及びRは前記に同じ。n<sub>1</sub>は1又は2を示す。] で表わされる4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

8. 本発明は、一般式



15

[式中X<sup>1</sup>は前記に同じ。] で表わされるイミダゾール化合物をニトロニウムハロゲン化ボレート類の存在下ニトロ化することを特徴とする一般式



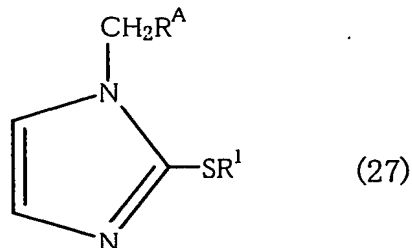
20

- 25 [式中X<sup>1</sup>は前記に同じ。] で表わされる4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

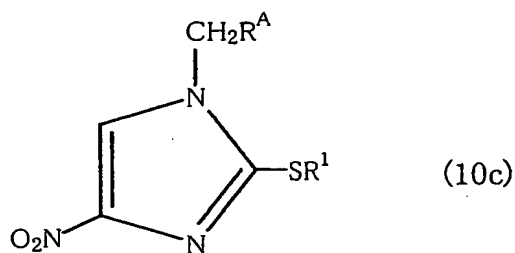
9. 本発明は、上記8におけるニトロニウムハロゲン化ボレート類がニトロニウムテトラフルオロボレートである4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

10. 本発明は、上記9におけるニトロ化を、ニトロメタン中で行う、4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

1 1. 本発明は、一般式

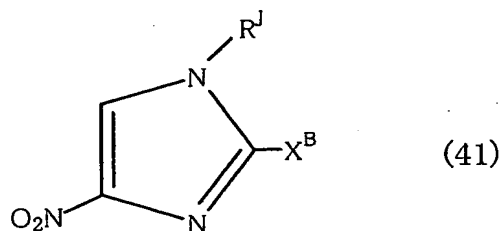


[式中 $R^1$ 及び $R^A$ は前記に同じ。] で表わされる 1 位置換イミダゾール化合物をニトロ化することを特徴とする一般式

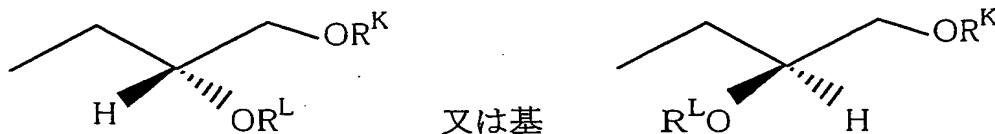


[式中 $R^1$ 及び $R^A$ は前記に同じ。] で表される 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物の製造法である。

1 2. 本発明は、一般式



[式中 $X^B$ は、臭素原子、又は基 $-S(O)_nR^1$  ( $R^1$ 及び $n$ は前記同じ。)を示す。 $R^J$ は、基



( $R^K$ 及び $R^L$ は、各々、テトラヒドロピラニル基、トリ低級アルキルシリル基、低級アルカノイル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基又は水素原子を示す。)を示す。] で表される 4-ニトロイミダゾール誘導体又はその塩である。

1 3. 本発明は、(S)-2-ブromo-1-(2-メチル-2-オキシラニル

メチル) - 4 - ニトロイミダゾール又はその塩を提供する。

14. 本発明は、(R) - 2 - プロモ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール又はその塩を提供する。

15. 本発明は、(S) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール又はその塩を提供する。

16. 本発明は、(R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール又はその塩を提供する。

本発明の一般式(1)の1位置換 - 4 - ニトロイミダゾール化合物及び一般式(10)の1位置換 - 4 - ニトロイミダゾール化合物は文献未記載の新規化合物である。

本発明の一般式(1)の1位置換 - 4 - ニトロイミダゾール化合物は、医薬、農薬の合成中間体として、とりわけ抗結核薬を製造するための中間体として有用な一般式(2)の4 - ニトロイミダゾール化合物を製造するための中間体として有用である。また、本発明の一般式(10)の1位置換 - 4 - ニトロイミダゾール化合物は、抗結核薬を製造するための中間体として有用である。

上記一般式(1)において示される各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子を例示できる。

20 低級アルコキシ基置換低級アルキル基としては、例えば、メトキシメチル、3 - メトキシプロピル、エトキシメチル、ジエトキシメチル、ジメトキシメチル、1 - エトキシエチル、3 - エトキシプロピル、4 - エトキシブチル、5 - イソプロポキシペンチル、6 - (n - プロポキシ)ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - ブトキシエチル、2 - メチル - 3 - tert - ブトキシプロピル、2 - (n - ペンチルオキシ)エチル、n - ヘキシルオキシメチル基等の炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基が1 ~ 2個置換した炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。

フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基としては、例えば、ベンジルオキシメチル、(2 - フェニルエトキシ)メチル、(1 - フェニルエトキシ)メチル、

- 3- (3-フェニルプロポキシ) プロピル、4- (4-フェニルブトキシ) ブチル、5- (5-フェニルペンチルオキシ) ペンチル、6- (6-フェニルヘキシルオキシ) ヘキシル、1, 1-ジメチル- (2-フェニルエトキシ) エチル、2-メチル-3- (3-フェニルプロポキシ) プロピル、2-ベンジルオキシエチル、1-ベンジルオキシエチル、3-ベンジルオキシプロピル、4-ベンジルオキシブチル、5-ベンジルオキシペンチル、6-ベンジルオキシヘキシル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基であるフェニルアルコキシ基が置換した炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。
- 10 フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基としては、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル、4-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、2-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、3, 4, 5-トリメトキシベンジル、2- (4-エトキシフェニル) エチル、1- (3-プロポキシフェニル) エチル、3- (2-ブトキシフェニル) プロピル、4- (4-ペンチルオキシフェニル) ブチル、5- (4-ヘキシルオキシフェニル) ペンチル、6- (2, 4-ジエトキシフェニル) ヘキシル、1, 1-ジメチル-2- (3-メトキシ-4-エトキシフェニル) エチル、2-メチル-3- (2-メトキシ-6-プロポキシフェニル) プロピル基等のフェニル環上に炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を1~3個有することがあり、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。
- 15
- 20

- シノア置換低級アルキル基としては、例えばシアノメチル、2-シアノエチル、1-シアノエチル、3-シアノプロピル、4-シアノブチル、5-シアノペンチル、6-シアノヘキシル、1, 1-ジメチル-2-シアノエチル、2-メチル-3-シアノプロピル基等のアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状のシアノアルキル基を例示できる。
- 25

フェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる

群から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基としては、例えばフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、3-ブチルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、

5 3, 4-ジメチルフェニル、3, 4-ジエチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3, 4, 5-トリメチルフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3, 4-ジニトロフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、2, 5-ジニトロフェニル、2, 6-ジニトロフェニル、3, 4, 5-トリニトロフェニル、4-

10 -フルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3-フルオ

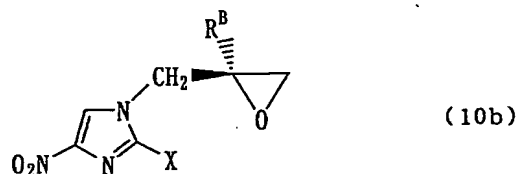
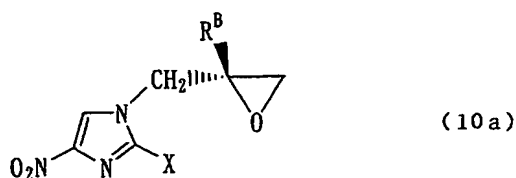
15 ロフェニル、2-フルオロフェニル、4-ヨードルフェニル、2-ブromoフェニル、3-ブromoフェニル、4-ブromoフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、2, 3-ジブromoフェニル、2, 4-ジヨードフェニル、2, 4, 6-トリクロロフェニル、2-クロロ-4-ニトロフェニル、3-ニトロ-4-メチルフェニル、

20 ル、3-エチル-2-ニトロフェニル、2-フルオロ-4-ニトロ-6-メチルフェニル基等のフェニル環上にニトロ基、ハロゲン原子及び置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基なる群から選ばれた基を1～3個有することがあるフェニル基を例示できる。

低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、

25 n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を例示できる。

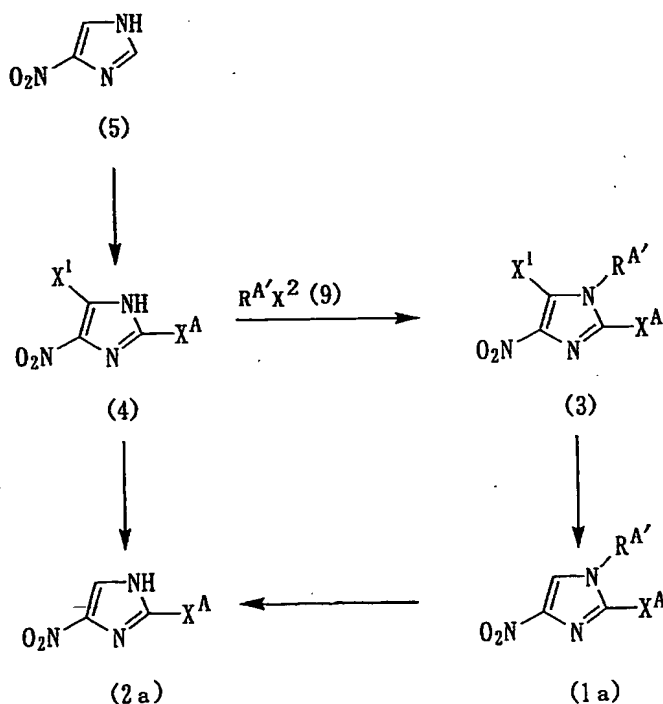
本発明の一般式(10)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物には、下記一般式(10a)及び一般式(10b)で表される化合物が包含される。



本発明の一般式(2)の4-ニトロイミダゾール化合物の製造法について、以下に説明する。

- 10 一般式(2)の4-ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式-3に示す方法により製造される。

[反応式-3]



[式中、 $R^{A'}$ 、 $X^A$ 及び $X^1$ は前記に同じ。 $X^2$ は、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を示す。]

ここで、低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-

ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。これらのうちメトキシ基及びエトキシ基が特に好ましい。

上記反応式-3において、化合物(5)を化合物(4)に導く反応は、適当な

- 5 溶媒中、ハロゲン化剤の存在下に行うことができる。

使用されるハロゲン化剤としては、例えば臭素、塩素、ヨウ素等のハロゲン分子、塩化沃素、スルフリルクロリド、臭化第二銅等の銅化合物、*N*-ブromoコハク酸イミド、*N*-クロロコハク酸イミド等の*N*-ハロゲン化コハク酸イミド等、ヘキサクロロエタン等のハロゲン化アルキル等を例示できる。かかるハロゲン化

- 10 剤は、化合物(5)に対して、通常等モル～10倍モル、好ましくは等モル～5倍モル量使用するのがよい。

溶媒としては、例えば、水、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸、二硫化炭素等又はこれらの混合溶媒等を例示できる。

- 15 該反応には、反応系内に水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、*n*-ブチルリチウム等のアルキルリチウム等を添加するのがよい。

- 20 該反応は、通常-50～150℃付近、好ましくは-50～100℃付近にて行われ、通常5分～10時間にて終了する。

化合物(4)と化合物(9)との反応において、 $X^2$ がハロゲン原子を示す場合は、一般に適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下又は不存在下にて行われる。

- 25 用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸*n*-ブチル等のエステ



ル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ピリジン、2, 4, 6-コリジン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン (NMP)、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

- 5 塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコール類等の無機塩基、ピリジン、2, 4, 6-コリジン、N-エチルジイソ  
10 プロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) 等の有機塩基等を挙げることができる。

- 塩基性化合物の使用量は、化合物(4) 1モルに対して、通常1~5モル程度  
15 とするのがよい。

化合物(9)の使用量は、化合物(4) 1モルに対して、通常少なくとも等モル程度、好ましくは1~5モル程度とするのがよい。

- 該反応は、通常-50~200℃程度、好ましくは-50~150℃程度にて行われる。反応時間は、通常1~30時間程度である。該反応系内には、ヨウ化  
20 ナトリウム等のハロゲン化アルカリ金属等を添加してもよい。

化合物(4)と化合物(9)との反応において、 $X^2$ が低級アルコキシ基を示す場合は、上記の反応条件において、塩基性化合物に変えてカンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸等の酸を用いるのがよい。

- 酸の使用量は、化合物(4) 1モルに対して、通常触媒量、好ましくは0. 0  
25 1~0. 2モル程度とするのがよい。

化合物(3)を化合物(1a)に導く反応及び化合物(4)を化合物(2a)に導く反応は、いずれも適当な溶媒中、還元剤の存在下に行われる。

使用される還元剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等の金属亜硫酸物、水素化硼素テトラメチルアンモニウム、水素化硼素テトラ

エチルアンモニウム、水素化硼素テトラ $n$ -ブチルアンモニウム、水素化シアノ硼素テトラ $n$ -ブチルアンモニウム等の水素化硼素テトラ低級アルキルアンモニウム類、シアノ水素化硼素ナトリウム、シアノ水素化硼素リチウム、水素化硼素ナトリウム、ジボラン等の水素化還元剤等を例示できる。

- 5 使用される溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジグリム、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン（NMP）やこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

尚、還元剤としてジボラン等を用いた場合は、無水の溶媒を用いるのがよい。

還元剤の使用量は、化合物（3）又は（4）1モルに対して、通常は少なくとも等モル量、好ましくは1～10モル程度がよい。

- 15 該反応は、通常0～150℃付近、好ましくは0～120℃付近にて行われ、一般に1～30時間程度にて終了する。

又、適当な溶媒中、還元剤としてパラジウム、パラジウム黒、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、ロジウムアルミナ、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル、酢酸パラジウム等の接触水素還元剤及び蟻酸、蟻酸ナトリウム、蟻酸アンモニウム、酢酸ナトリウム等の脂肪酸、脂肪酸アンモニウム塩或いは脂肪酸アルカリ金属塩を使用し、反応温度通常室温～200℃、好ましくは、室温～150℃付近にて1～30時間程度反応することによっても化合物（1a）又は（2a）を得ることができる。ここで使用される溶媒は、前述の水素化還元剤等を用いる還元で使用される溶媒をいずれも使用することができる。

- 25 該反応には、トリエチルアミン等のアミン類及びトリーオルトトリルホスフィン等の燐化合物を添加してもよい。

接触水素還元剤の使用量は、化合物（3）又は（4）に対して、通常0.1～40重量%、好ましくは0.1～20重量%程度使用するのがよい。脂肪酸、脂肪酸アンモニウム塩或いは脂肪酸金属塩の使用量は、化合物（3）又は（4）に

1 モルに対して、通常少なくとも等モル量、好ましくは1～20モル程度使用するのがよい。

更に、この反応は、適当な溶媒中、接触水素還元剤の存在下化合物(3)又は(4)を還元することによっても行われることができる。ここで使用される溶媒としては、例えば、水、酢酸等の脂肪酸、メタノール、エタノールイソプロパノール等のアルコール類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、モノグリム、ジグリム、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)等の非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。又使用される接触水素還元剤としては、例えばパラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、ロジウム-アルミナ、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が挙げられる。接触水素還元剤の使用量は、化合物(3)又は(4)に対して一般に0.02～1倍重量程度とするのがよい。反応温度は、通常-20～100℃付近、好ましくは0～80℃付近、水素圧は通常1～10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5～20時間程度で終了する。該反応系内には、トリエチルアミン等のアミン類を添加すると反応は有利に進行する。

又、適当な溶媒中、触媒の存在下、通常室温～200℃、好ましくは、室温～150℃付近にて、1～10時間程度反応させることによっても化合物(1a)又は(2a)を得ることができる。ここで使用される溶媒は、前述の水素化還元剤等を用いる還元で使用される溶媒をいずれも使用することができる。触媒としては、パラジウムアセテートトリフェニルフォスフィン、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム等のパラジウム化合物を例示できる。触媒の使用量は、化合物(3)又は(4)1モルに対して、0.01～5モル程度、好ましくは、0.01～等モル程度使用するのがよい。該反応には、トリエチルシラン等のアルキルシラン化合物を添加すると反応は有利に進行する。

本還元反応では、イミダゾール環の5位が選択的に脱ハロゲン化され所望の一

般式 (1 a) 又は (2 a) の化合物を得ることができる。これは、本発明者らが初めて見付けた事実である。

化合物 (1 a) を化合物 (2 a) に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物又は酸性化合物の存在下に行われる。

- 5 用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸 n-ブチル等のエステル類、酢酸、蟻酸等の脂肪酸類、N, N-ジメチルアセト
- 10 アミド、1-メチル-2-ピロリジノン (NMP) 又はこれらの混合溶媒等を挙げるることができる。

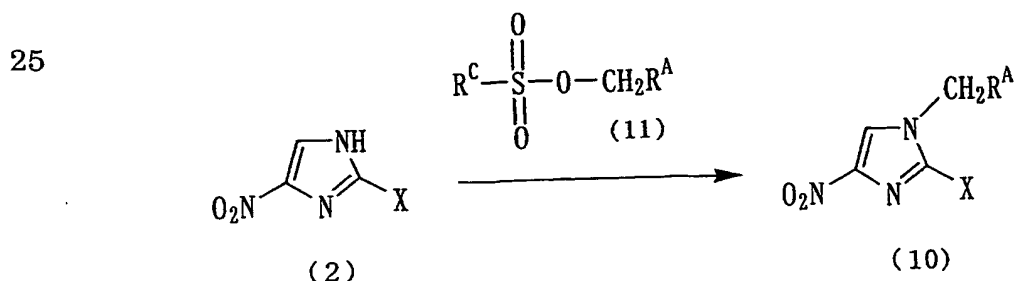
塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、前記化合物 (4) と化合物 (9) との反応において  $X^2$  がハロゲン原子を示すときに用いた塩基性化合物をいずれも使用することができる。

- 15 酸としては、公知のものを広く使用でき、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸等を挙げるることができる。

該反応は、通常 0~150℃程度、好ましくは 0~100℃程度にて好適に進行し、一般に 5分~30時間程度で終了する。

- 20 該反応で酸を使用する場合には、反応系内にアニソール等を添加してもよい。
- 本発明の一般式 (10) で表される 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は、例えば、下記反応式-4 に示す方法により製造される。

[反応式-4]



[式中、 $R^A$ 、 $R^C$ 及びXは前記に同じ。]

一般式(2)で表される4-ニトロイミダゾール化合物と化合物(11)との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下で行われる。

用いられる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、*o*-クロロベンゼン、*m*-クロロベンゼン、2,3-ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ピリジン、1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)、2,4,6-コリジン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

15 塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

無機塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アミド化物、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、2,4,6-コリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等を挙げることができる。

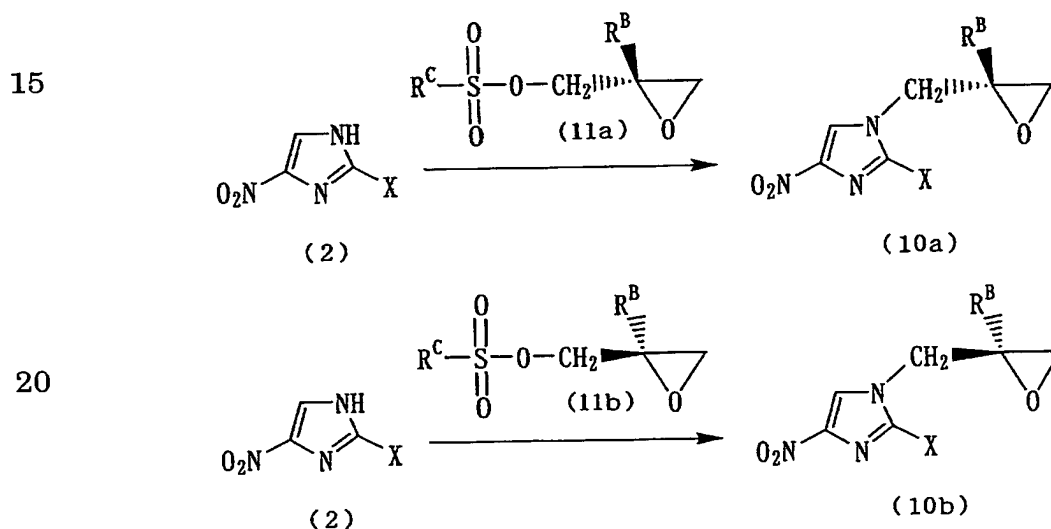
これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

化合物(2)の使用量は、化合物(11) 1モルに対して、通常0.1～5モル程度、好ましくは0.5～3モル程度である。塩基性化合物の使用量は、化合物(11) 1モルに対して、通常1～10モル程度、好ましくは等モル～5モル程度である。

- 5 化合物(2)と化合物(11)との反応は、通常0～150℃程度、好ましくは0～100℃程度にて行われ、一般に1～100時間程度で該反応は終了する。

上記反応においては、弗化セシウム等のハロゲン化物を反応系内に添加してもよい。

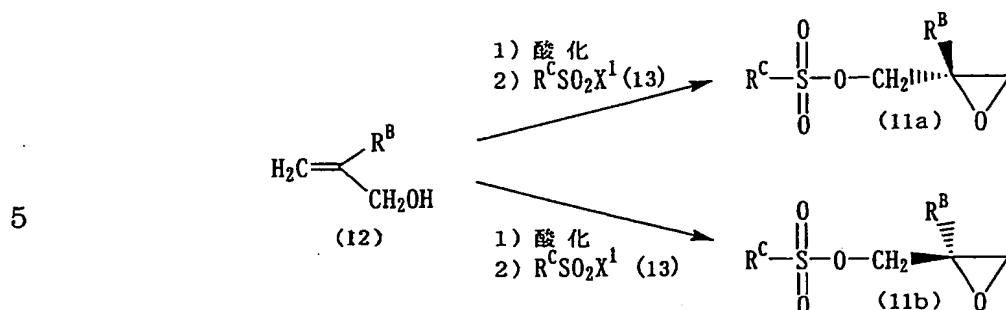
- より具体的には、一般式(10a)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式に示すように化合物(2)と化合物(11a)との反  
 10 応により製造され、また、一般式(10b)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式に示すように化合物(2)と化合物(11b)との反応により製造される。



- 上記反応において、化合物(2)としては、例えば、上記反応式-2、反応式  
 25 -3又は後記反応式-8に示す方法で製造される化合物を出発原料として使用する。

他の一方の出発原料として用いられる化合物(11)(化合物(11a)及び化合物(11b))は、例えば、下記反応式-5に示す方法により公知の化合物(12)から容易に製造される。

## [反応式-5]



[式中、 $\text{R}^{\text{B}}$ 及び $\text{R}^{\text{C}}$ は前記に同じ。 $\text{X}^1$ は前記に同じ。]

化合物(11a)は、化合物(12)を酸化し、次いで、酸化により得られた  
 10 化合物に化合物(13)を反応させることにより製造される。

化合物(12)の酸化反応は、適当な溶媒中、右旋光性光学活性化合物の存在  
 下、酸化剤を用いて行われる。

使用される酸化剤としては、公知の過酸化物を広く使用でき、例えば、クメン  
 ヒドロペルオキシド、tert-ブチルペルオキシド等を挙げることができる。

15 溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアル  
 コール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタ  
 ン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジ  
 エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム、ジメトキシエ  
 タン等のエーテル類、n-ヘキサン、n-ブタン、シクロヘキサン等の飽和炭化  
 20 水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、N,N-ジメチルホルム  
 アミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン

(NMP)、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニ  
 トリル等の極性溶媒、又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

右旋光性光学活性化合物としては、例えば、(D)-(一)-酒石酸ジイソプ  
 25 ロピル、(D)-(一)-酒石酸、(D)-(一)-ジパラトルオイル酒石酸、  
 (D)-(一)-リンゴ酸、(D)-(一)-マンデル酸、(D)-(一)-カ  
 ンファー10-スルホン酸等の右旋光の光学活性な酸又はそのアルキルエステル  
 等が挙げられる。

酸化剤の使用量としては、化合物(12)1モルに対して、通常少なくとも1

モル程度、好ましくは1～3モル程度である。

光学活性化合物の使用量としては、化合物(12)1モルに対して、通常0.01モル～1モル程度、好ましくは0.01～0.5モル程度である。

化合物(12)の酸化反応は、通常-50℃～室温付近、好ましくは-30℃  
5 ～室温付近にて行われ、一般に1～30時間程度で終了する。

化合物(12)の酸化反応の際に、反応系内に反応促進剤を添加するのが好ましい。反応促進剤としては、例えば、チタンテトライソプロポキシド等のアルコキシチタン類、モレキュラーシーブス5A、モレキュラーシーブス4A、モレキュラーシーブス3A等のモレキュラーシーブス等が挙げられ、これらは1種単  
10 で又は2種以上混合して使用される。アルコキシチタン類の使用量は、化合物(12)1モルに対して、通常0.01モル～1モル程度、好ましくは0.01～0.5モル程度である。モレキュラーシーブスの使用量は、化合物(12)に対して、通常0.1～1倍重量である。

上記酸化反応により得られた化合物(化合物(14a))と化合物(13)と  
15 の反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われる。

使用される溶媒としては、上記化合物(12)の酸化反応の際に使用した溶媒をいずれも使用することができる。

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

無機塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭  
20 酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アミド化物、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラ  
25 ト等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、2,4,6-コリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,



8-ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビスクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) 等を挙げることができる。

これらの塩基性化合物は、1 種単独で又は2 種以上混合して使用される。

化合物 (1 3) の使用量は、化合物 (1 2) 1 モルに対して、通常少なくとも  
5 1 モル程度、好ましくは1 ~ 2 モル程度である。

塩基性化合物の使用量は、化合物 (1 2) 1 モルに対して、通常少なくとも1  
モル程度、好ましくは1 ~ 2 モル程度である。

化合物 (1 4 a) と化合物 (1 3) との反応は、通常- 5 0 °C ~ 室温付近、好ましくは- 3 0 °C ~ 室温付近にて行われ、一般に1 ~ 2 0 時間程度で終了する。

10 本発明においては、化合物 (1 2) を酸化した後、生成する化合物 (1 4 a) を単離することなく、反応混合物に化合物 (1 3) を反応させることにより、目的とする化合物 (1 1 a) を製造することができる。これら一連の反応は、反応に使用される溶媒が同一であるので、化合物 (1 2) を酸化した後、反応混合物に化合物 (1 3) を反応させる方法が、作業性、効率性等の観点から好ましい。

15 化合物 (1 1 b) は、化合物 (1 2) を酸化し、次いで、酸化により得られた化合物に化合物 (1 3) を反応させることにより製造される。

化合物 (1 2) の酸化反応は、右旋光性光学活性化合物の代わりに左旋性光学活性化合物を用いる以外は、上記化合物 (1 2) の酸化反応と同様の反応条件下に行われる。

20 使用される左旋光性光学活性化合物としては、例えば、(L) - (+) - 酒石酸ジイソプロピル、(L) - (+) - 酒石酸、(L) - (+) - ジパトルオイル酒石酸、(L) - (+) - リンゴ酸、(L) - (+) - マンデル酸、(L) - (+) - カンファー1 0 - スルホン酸等の左旋性の光学活性な酸又はそのアルキルエステル等が挙げられる。

25 上記酸化反応により得られた化合物 (化合物 (1 4 b)) と化合物 (1 3) との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われる。

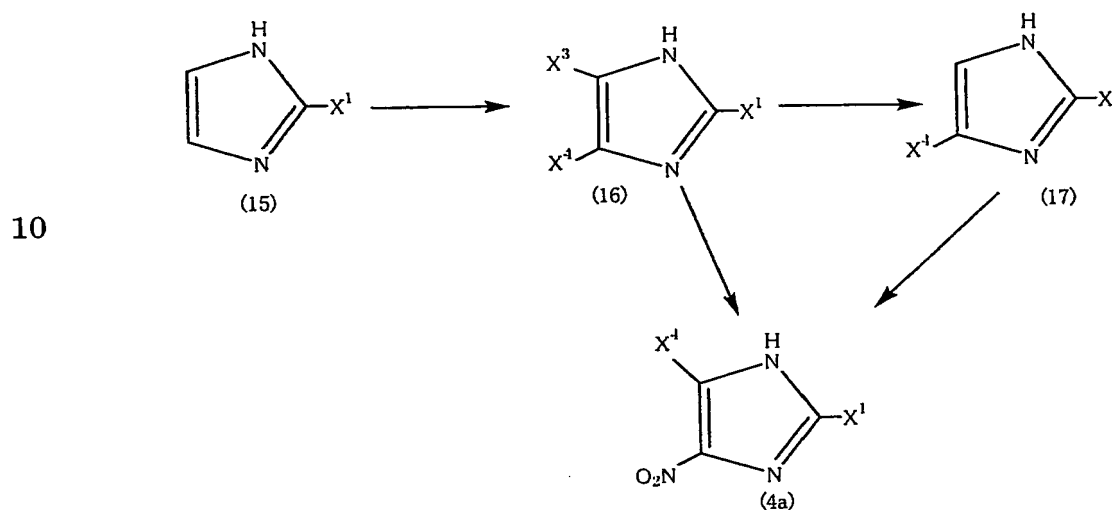
化合物 (1 4 b) と化合物 (1 3) との反応は、上記化合物 (1 4 a) と化合物 (1 3) との反応と同様の反応条件下に行われる。

本発明においては、化合物 (1 2) を酸化した後、生成する化合物 (1 4 b)

を単離することなく、反応混合物に化合物(13)を反応させることにより、目的とする化合物(11b)を製造することができる。これら一連の反応は、反応に使用される溶媒が同一であるので、化合物(12)を酸化した後、反応混合物に化合物(13)を反応させる方法が、作業性、効率性等の観点から好ましい。

5 前記反応式-3の化合物(4)は以下の反応式によっても製造することができる。

[反応式-6]



[式中、X¹は前記に同じ。X³及びX⁴はそれぞれハロゲン原子を示す。]

化合物(15)を化合物(16)に導く反応は、前記反応式-3の化合物(5)を化合物(4)に導く反応と同様の条件下に行なうことができる。

化合物(16)を化合物(17)に導く反応は、前記反応式-3の化合物(3)を化合物(1a)に導く反応及び化合物(4)を化合物(2a)に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

20

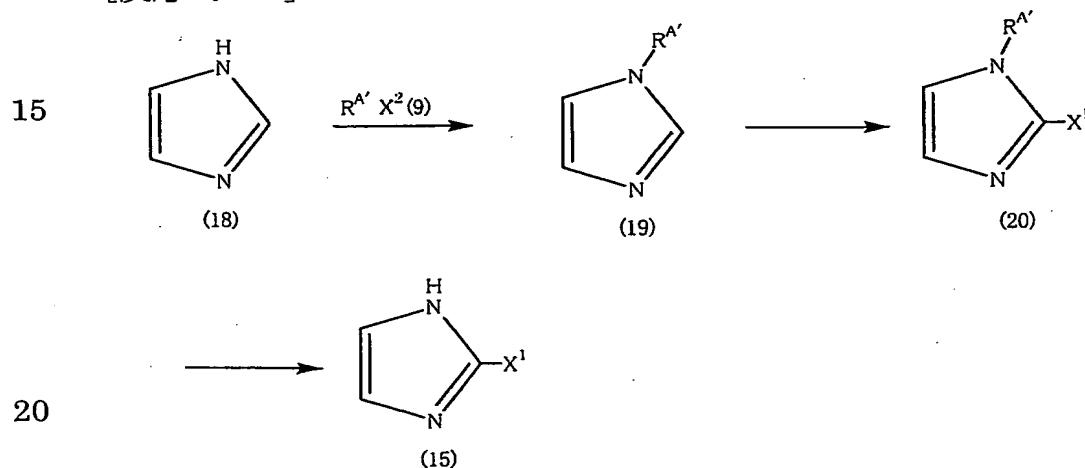
化合物(16)又は化合物(17)を化合物(4a)に導く反応は、一般に芳香族化合物のニトロ化反応と同様の条件下に行なわれることができる。例えば、溶媒中又は無溶媒中、ニトロ化剤の存在下に行われることができる。ここで使用される溶媒としては、酢酸、無水酢酸等の脂肪酸或いはその無水物、濃硫酸等の無機酸、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ニトロメタン等が例示できる。ニトロ化剤としては、例えば、発煙硝酸、濃硝酸、混酸(硫酸、発煙硫酸、燐酸又は無水酢酸と硝酸)、硝酸カリウム、硝酸ナトリウム等の硝酸アルカリ金属塩と硫酸との混合物、硝酸テトラn-ブチルアンモニ

25

ウム等の硝酸アルキルアンモニウム、ニトロニウムテトラフルオロボレート等のニトロニウムハロゲン化ボレート類等が例示できる。ニトロ化剤の使用量としては、化合物(16)又は(17) 1モルに対して少なくとも等モル、一般に大過剰量使用するのがよい。硝酸アルキルアンモニウム類やニトロニウムハロゲン化ボレート類を使用する場合は、化合物(16)又は(17) 1モルに対して少なくとも等モル、好ましくは、等モル～5モル程度使用するのがよい。該反応は、通常-30℃～室温付近にて10分～20時間程度にて終了する。ニトロ化剤として硝酸アルキルアンモニウム類を使用する場合には、反応系内に無水トリフルオロ酢酸等の無水脂肪酸を化合物(16)又は(17) 1モルに対して少なくとも等モル、好ましくは、等モル～3モル程度使用するのがよい。

出発原料の化合物(15)は公知の化合物であるが、例えば以下の反応式の方法でも製造することができる。

[反応式-7]



[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 及び $R^{A'}$ は前記に同じ。]

化合物(18)と化合物(9)との反応は、前記反応式-3の化合物(4)と化合物(9)との反応と同様の条件下に行われることができる。

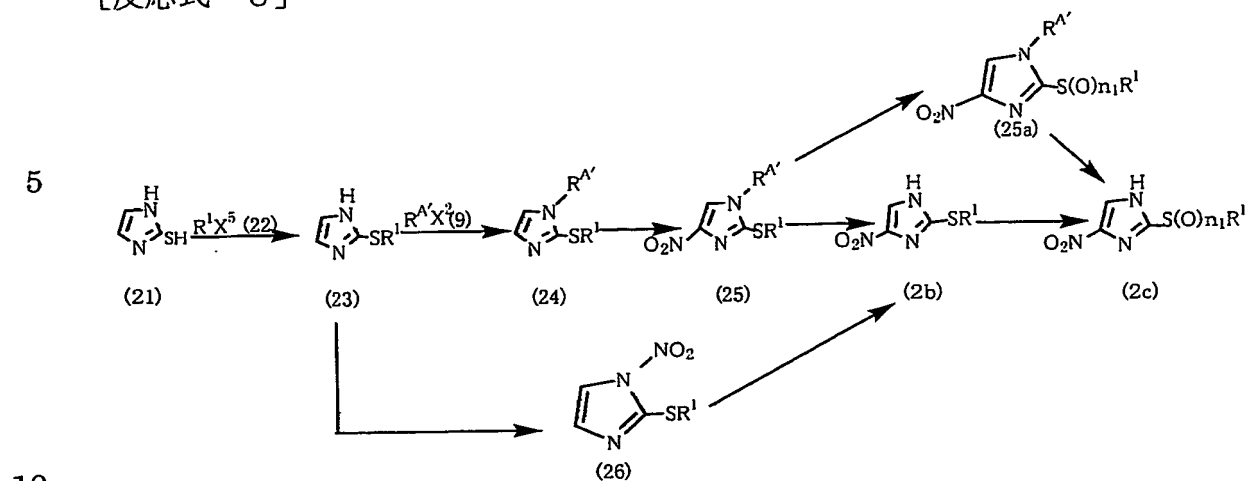
25 化合物(19)を化合物(20)に導く反応は、前記反応式-3の化合物(5)を化合物(4)に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物(20)を化合物(15)に導く反応は、前記反応式-3の化合物(1a)を化合物(2a)に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

一般式(2)の4-ニトロイミダゾール化合物は、下記反応式-8に示す方法

によっても製造される。

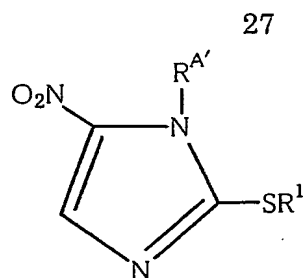
[反応式－８]



[式中、 $R^{A'}$ 、 $R^1$ 及び $X^2$ は前記に同じ。 $n_1$ は、1又は2を示す。 $X^5$ はハロゲン原子を示す。]

化合物(21)と化合物(22)の反応及び化合物(23)と化合物(9)の反応は、前記反応式－3の化合物(4)と化合物(9)の反応と同様の条件下に  
 15 行われることができる。又化合物(24)は、化合物(23)とアクリロニトリルとの反応によっても製造することができる。この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われることができる。ここで使用される溶媒及び塩基性化合物は、前記反応式－3の化合物(4)と化合物(9)の反応で用  
 20 の使用量は、化合物(23)1モルに対して、少なくとも等モル、好ましくは、等モル～15モル程度使用するのがよい。該反応は、通常0～150℃、好ましくは、0～100℃付近にて、通常10分～5時間程度にて終了する。

化合物(24)を化合物(25)に導く反応及び化合物(23)を化合物(26)に導く反応は、前記反応式－6の化合物(16)又は化合物(17)を化合物(4a)に導く反応と同様の条件下に行われることができる。化合物(24)を化合物(25)に導く反応で、ニトロ基がイミダゾール骨格の5位に入った下記化合物(25aa)も同時に得られるが、この化合物(25aa)も化合物(25)を化合物(2b)に導く反応条件と同様の条件下に反応させることにより化合物(2b)に導くことができる。



(25aa)

5

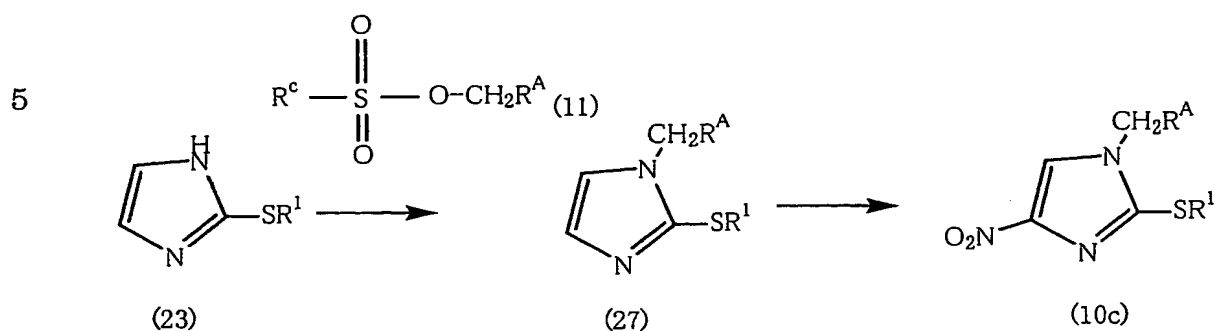
化合物(25)を化合物(2b)に導く反応及び化合物(25aa)を化合物(2c)に導く反応は、前記反応式-3の化合物(1a)を化合物(2a)に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物(26)を化合物(2b)に導く反応は、適当な溶媒中加熱することにより行われることができる。ここで使用される溶媒としては、トルエン、キシレン、ベンゼン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類等を例示できる。該反応は、通常室温～200℃、好ましくは室温～150℃程度にて行われる。反応時間は、通常10分～5時間程度である。

化合物(2b)を化合物(2c)に導く反応及び化合物(25)を化合物(25a)に導く反応は、適当な溶媒中酸化剤の存在下に行われる。ここで使用される溶媒としては、例えば水、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の脂肪酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等を例示できる。使用される酸化剤としては、例えば過蟻酸、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、o-カルボキシ過安息香酸等の過酸、過酸化水素、メタ過酸素酸ナトリウム、重クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム等の重クロム酸塩、過マンガン酸、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸ナトリウム等の過マンガン酸塩、四酢酸鉛等の鉛塩等が挙げられる。酸化剤は、通常、化合物(25)又は化合物(2b)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル量使用するのがよい。尚、nが2のスルホニル基に導く酸化反応の場合には、酸化剤の使用量を化合物(25)又は化合物(2b)に対して少なくとも2倍モル、好ましくは2倍モル～4倍モルとするのがよい。該反応は、通常-10～40℃、好ましくは-10℃～室温付近にて行われ、1～30時間程度で終了する。

本発明の一般式(10)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール誘導体は、下記反応式-9に示す方法によっても製造することができる。

[反応式-9]

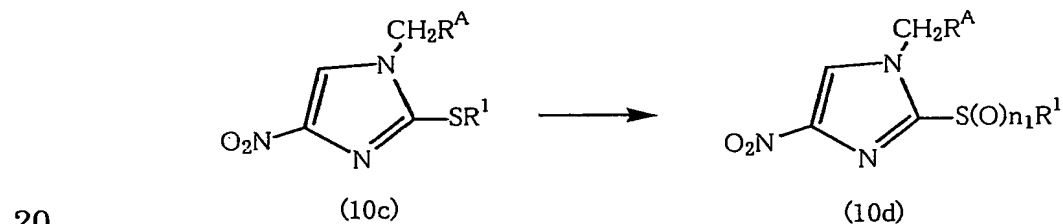


10 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>A</sup>及びR<sup>C</sup>は前記に同じ。]

化合物(23)と化合物(11)の反応は、前記反応式-4の化合物(2)と化合物(11)の反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物(27)を化合物(10c)に導く反応は、前記反応式-6の化合物(16)又は化合物(17)を化合物(4a)に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

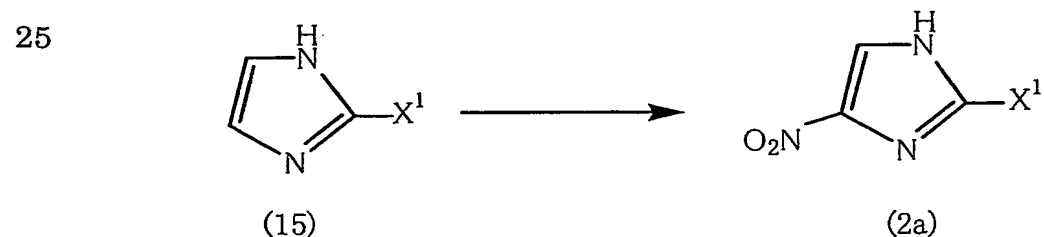
[反応式-10]



[式中、R<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>及びn<sub>1</sub>は前記に同じ。]

化合物(10c)を化合物(10d)に導く反応は、前記反応式-8の化合物(2b)を化合物(2c)に導く反応と同様の条件下に行われることができる。

[反応式-11]



[式中、 $X^1$ は前記に同じ。]

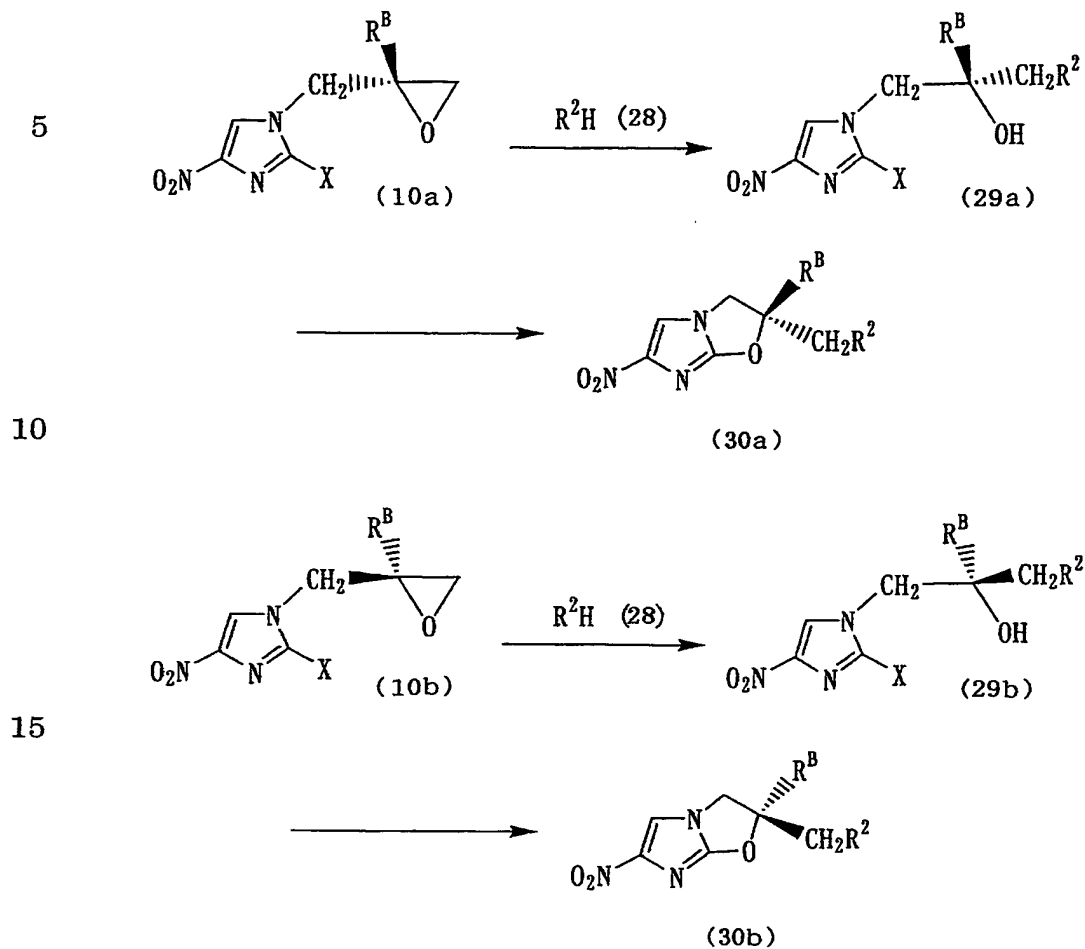
化合物(15)を化合物(2a)に導く反応は、適当な溶媒中、または無溶媒中、ニトロ化剤としてニトロニウムテトラフルオロボレート等のニトロニウムハロゲン化ボレート類の存在下に行われることができる。

- 5      ここで使用される溶媒としては、酢酸、無水酢酸等の脂肪酸或いはその無水物、濃硫酸等の無機酸、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ニトロメタン等が例示できる。この中で、ニトロメタン中に行なうのが好ましい。ニトロ化剤の使用量は、化合物(15)1モルに対して少なくとも等モル、好ましくは、等モル～5モル程度使用するのがよい。該反応は、通常
- 10    -30℃～室温付近にて10分～20時間程度にて終了する。

- 該反応は、前記のように硝酸-硫酸等でニトロ化する方法が知られている。このニトロ化の条件では、化合物(2a)が低収率で得られるに過ぎず、工業的に不利であった。本発明では、ニトロ化剤としてニトロニウムテトラフルオロボレート等のニトロニウムハロゲン化ボレート類を用いることにより高収率、高純度
- 15    で得ることができる。

本発明の一般式(10)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物(化合物(10a)及び(10b))は、例えば、下記反応式-12に示す方法により、抗結核剤として有用な化合物(30a)及び化合物(30b)に導くことができる。

## [反応式－ 1 2]



- 20 (式中、 $R^B$ 及びXは前記に同じ。 $R^2$ は下記一般式(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)又は(G)で表わされる基を示す。また、 $R^B$ 及び $(CH_2)_2R^2$ は、隣接する炭素原子と共に窒素原子を介して互いに結合して下記一般式(H)で表わされるスピロ環を形成していてもよい。)

以下に、一般式(A)～(H)について説明する。

- 25 一般式(A)で表される基：



(式中、 $R^3$ は、

A1) 水素原子；

A2) C1～6アルキル基；



- A3) C 1～6 アルコキシ-C 1～6 アルキル基；  
 A4) フェニルC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、フェニルC 1～6 アルコキシ基；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基及びフェノキシ基〔フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基が少なくとも1個置換していてもよい〕からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；  
 A5) ビフェニルC 1～6 アルキル基；  
 A6) フェニルC 2～6 アルケニル基；  
 A7) C 1～6 アルキルスルホニル基；  
 10 A8) C 1～6 アルキル基が置換していてもよいベンゼンスルホニル基；  
 A9) C 1～6 アルカノイル基；  
 A10) 一般式 (Aa) で表される基：



- 15 （ここでR<sup>4</sup>は、C 1～6 アルコキシカルボニル基；フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基〔フェニル環上には、フェニルC 1～6 アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい〕又はフェニルC 1～6 アルキル基〔フェニル環上には、フェニルC 1～6 アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい〕を示す。）；  
 20 A11) ビフェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基；  
 A12) ベンゾオキサゾリルC 1～6 アルキル基（ベンゾオキサゾール環上には、  
 25 少なくとも1個のオキソ基が置換していてもよい）；  
 A13) ベンゾオキサゾリル基；  
 又は  
 A14) オキサゾリルC 1～6 アルキル基（オキサゾール環上には、フェニル基及びC 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換して

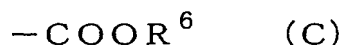
てもよい)を示す。

一般式 (B) で表される基：



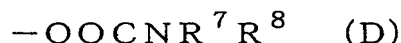
(式中、 $R^5$ は、テトラゾリル基 [テトラゾール環上には、C 1～6 アルキル基  
5 又はハロゲン原子を有することのあるフェニル基が置換していてもよい] 又はベンゾオキサゾリル基を示す)、

一般式 (C) で表される基：



(式中、 $R^6$ はC 1～6 アルキル基を示す。)

10 一般式 (D) で表されるカルバモイルオキシ基：



(式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、同一又は異なって、

D1) 水素原子；

D2) C 1～8 アルキル基；

15 D3) ハロゲン置換C 1～6 アルキル基；

D4) C 1～6 アルコキシカルボニル-C 1～6 アルキル基；

D5) C 3～8 シクロアルキル基；

D6) フェニルC 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC

20 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)；

D7) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基、

C 1～6 アルカノイル基、カルボキシル基、C 1～6 アルコキシカルボニル基、

25 フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C 1～6 アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい)；

D8) ナフチル基；

又は

D9) ピリジル基

を示す。

D10)  $R^7$  及び  $R^8$  は、これらが隣接する窒素原子と共に、他のヘテロ原子もしくは炭素原子を介し又は介することなく互いに結合して下記 (D10-1) ~ (D10-3) に示す飽和複素環基又は下記 (D10-4) ~ (D10-7) に示すベンゼン縮合複素環基を形成していてもよい。

(D10-1) 一般式 (Da) で示されるピペラジニル基：



10 (ここで  $R^9$  は、

(Da1) 水素原子；

(Da2) C 1 ~ 6 アルキル基；

(Da3) フェニル C 1 ~ 6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の

15 C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Da4) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

20 (Da5) C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基；

(Da6) フェニル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

25 (Da7) フェニル C 3 ~ 6 アルケニルオキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基が少なくとも 1 個置換していてもよい）；

又は

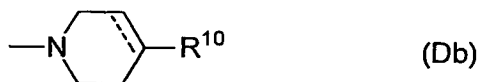
(Da8) フェニル C 1 ~ 6 アルキリデン置換アミノ基（フェニル環上には、ハロゲ

ン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい)

を示す。) ;

(D10-2) 一般式 (D b) で示される基 :

5



(式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。R<sup>10</sup>は、

(Db1) 水素原子 ;

(Db2) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換  
10 のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基  
からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Db3) フェノキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～  
6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい) ;

又は

15 (Db4) フェニルアミノ基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC  
1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい)

を示す。) ;

(D10-3) モルホリノ基 ;

(D10-4) インドリニル基 (インドリン環上には、少なくとも1個のハロゲン原  
20 子が置換していてもよい) ;

(D10-5) イソインドリニル基 (イソインドリン環上には、少なくとも1個のハ  
ロゲン原子が置換していてもよい) ;

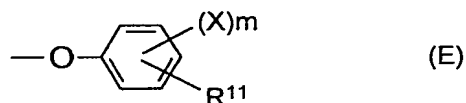
(D10-6) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基 (1, 2, 3, 4-テトラ  
ヒドロキノリン環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよ  
25 い) ;

又は

(D10-7) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基 (1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロイソキノリン環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換して  
いてもよい)

を示す。)

一般式 (E) で表されるフェノキシ基：

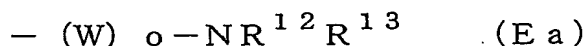


- 5 [式中、Xはハロゲン原子又は置換基としてC 1～6アルキル基を有することのあるアミノ置換C 1～6アルキル基を示す。mは0～3の整数を示す。R<sup>11</sup>は、  
E1) 水素原子；

E2) ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基；

E3) ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基；

- 10 E4) 一般式 (E a) で表される基：



(式中、Wは基—CO—又はC 1～6アルキレン基を示す。oは0又は1を示す。

R<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>は同一又は異なって、

(Ea1) 水素原子；

- 15 (Ea2) C 1～6アルキル基；

(Ea3) C 1～6アルカノイル基；

(Ea4) C 1～6アルコキシカルボニル基；

(Ea5) フェニルC 1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のC

- 20 1～6アルコキシ基及びフェノキシ基 [フェニル環上には、置換基としてハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。また、C 1～6アルキル部分には、C 1～6アルコキシイミノ基  
25 が置換していてもよい。) ；

(Ea6) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ；

(Ea7) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは

未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Ea8) ピリジル基 (ピリジン環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよい) ;

- 5 (Ea9) フェニルC 1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

- (Ea10) フェノキシC 1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

又は

- (Ea11) ベンゾイルC 1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)

を示す。) ;

E5) イミダゾリル基 ;

- 20 E6) トリアゾリル基 ;

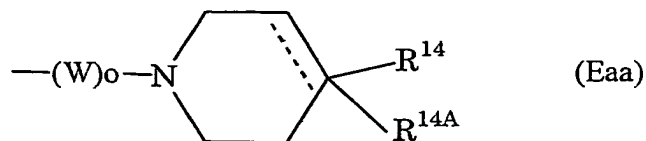
E7) モルホリノ基 ;

E8) チオモルホリノ基 ;

E9) s-オキシドチオモルホリノ基 ;

E10) 一般式 (E a a) で示されるピペリジル基 :

25



(式中、W及びoは前記に同じ。  $R^{14A}$  は、水素原子、水酸基、C 1～6アルコキシ基又はフェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子が置換していてもよい]

い。]を示す。点線は二重結合であってもよいことを示す。点線が二重結合を示すときは、 $R^{14}$ のみが置換しているものとする。 $R^{14}$ 及び $R^{14A}$ は、これらが隣接する炭素原子と共に互いに結合してC1～4アルキレンジオキシ基を形成してもよい。 $R^{14}$ は、

5 (Eaa1) 水素原子；

(Eaa2) C1～6アルコキシカルボニル基；

(Eaa3) フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子；ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基；C1～4アルキレンジオキシ基；C1～6アルコキシカルボニル基；シアノ基；C2～6アルケニル基；ニトロ基；フェニル基；置換基としてフェニル基、C1～6アルキル基、カルバモイル基及びC1～6アルカノイル基からなる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基；C1～6アルカノイル置換C1～6アルキル基；水酸基；C1～6アルコキシカルボニル置換C1～6アルキル基；フェニルC1～6アルキル基；C1～6アルカノイル基；C1～6アルキル

10 チオ基；1, 2, 4-トリアゾリル基；イソオキサゾリル基；イミダゾリル基；ベンゾチアゾリル基；2H-ベンゾトリアゾリル基；ピロリル基；ベンゾオキサゾリル基；ピペラジニル基〔ピペラジン環上には、置換基としてC1～6アルコキシカルボニル基及びフェニルC1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換又は未

15 置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい〕；ピペリジル基〔ピペリジン環上には、少なくとも1個のアミノ基が置換していてもよい。該アミノ基上には置換基としてC1～6アルキル基及びフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選

20 ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。〕及びカルバモイル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eaa4) 水酸基；

- (Eaa5) カルボキシ基 ;
- (Eaa6) フェニル基 (フェニル環上には、置換基としてフェノキシ基 [フェニル環上には、置換基としてハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のC 1~6 アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のC 1~6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい]、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のC 1~6 アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のC 1~6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;
- (Eaa7) C 1~6 アルコキシ基 ;
- (Eaa8) C 3~8 シクロアルキル-C 1~6 アルコキシ基 ;
- 10 (Eaa9) フェニルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のC 1~6 アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のC 1~6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;
- (Eaa10) テトラヒドロピラニルオキシ基 ;
- 15 (Eaa11) 1, 3-ジオキソラニル基 ;
- (Eaa12) オキシ基 ;
- (Eaa13) ナフチルオキシ基 (ナフタレン環上には、少なくとも1個のC 1~6 アルキル基が置換していてもよい) ;
- (Eaa14) 2, 3-ジヒドロベンゾフリルオキシ基 (2, 3-ジヒドロベンゾフラン環上には、C 1~6 アルキル基及びオキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;
- 20 (Eaa15) ベンゾチアゾリルオキシ基 (ベンゾチアゾール環上には、少なくとも1個のC 1~6 アルキル基が置換していてもよい) ;
- (Eaa16) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルオキシ基 (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン環上には、少なくとも1個のオキシ基が置換していてもよい) ;
- 25 (Eaa17) 1, 3-ベンゾオキサチオラニルオキシ基 (1, 3-ベンゾオキサチオラン環上には、少なくとも1個のオキシ基が置換していてもよい) ;
- (Eaa18) イソキノリルオキシ基 ;



(Eaa19) ピリジルオキシ基；

(Eaa20) キノリルオキシ基（キノリン環上には、少なくとも1個のC1～6アルキル基が置換していてもよい）；

(Eaa21) ジベンゾフリルオキシ基；

5 (Eaa22) 2H-クロメニルオキシ基（2H-クロメン環上には、少なくとも1個のオキシ基が置換していてもよい）；

(Eaa23) ベンゾイソオキサゾリルオキシ基；

(Eaa24) キノキサリルオキシ基；

(Eaa25) 2,3-ジヒドロ-1H-インデニルオキシ基（2,3-ジヒドロ-1H-インデン環上には、少なくとも1個のオキシ基が置換していてもよい）；

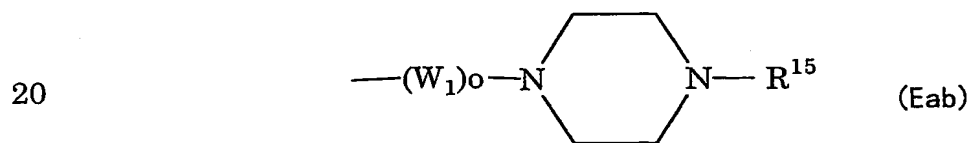
(Eaa26) ベンゾフラザニルオキシ基；

又は

(Eaa27) フェニルC2～6アルケニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換又は未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換又は未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）

を示す。]；

E11) 一般式 (E a b) で表される基：



[式中、oは前記に同じ。W<sub>1</sub>は、低級アルキレン基を示す。R<sup>15</sup>は、

(Eab1) 水素原子；

(Eab2) C1～6アルキル基（アルキル基上には、モルホリノ基、ベンゾイル基、置換基としてC1～6アルキル基を有することのあるカルバモイル基又はシアノ基が置換していてもよい）；

(Eab3) C3～8シクロアルキル基；

(Eab4) フェニルC1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、C1～6アルキルチオ基、C1～6アルキルスル

ホニル基、フェニルC 1～6アルコキシ基、C 2～6アルカノイルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基及び1, 2, 3-チアジアゾール基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

- 5 (Eab5) C 2～6アルケニル基 ;

(Eab6) フェニル基 (フェニル環上にハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

- 10 (Eab7) C 1～6アルカノイル基 ;

(Eab8) フェニルC 2～6アルカノイル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

- 15 (Eab9) ベンゾイル基 (ベンゼン環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eab10) C 1～20アルコキシカルボニル基 (アルコキシ基上には、ハロゲン原子、置換基としてC 1～6アルキル基を有することのあるアミノ基及びC 1～6

- 20 アルコキシ置換C 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eab11) フェニルC 1～6アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン置換もしくは未置換の

- 25 C 1～6アルキルチオ基、C 1～6アルカノイル基を有することのあるアミノ基、フェニルC 1～6アルコキシ基、C 1～6アルコキシカルボニル基及び1, 2, 3-チアジアゾリル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eab12) フェニルC 3～6アルケニルオキシカルボニル基 (フェニル環上には、

ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eab13) フェノキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eab14) フェニルC 1～6 アルキルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eab15) フェニルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eab16) ベンゾフリル置換C 1～6 アルコキシカルボニル基 (ベンゾフラン環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよい。) ;

(Eab17) ベンゾチエニルC 1～6 アルコキシカルボニル基 (ベンゾチオフェン環上には、ハロゲン原子及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eab18) ナフチル置換C 1～6 アルコキシカルボニル基 ;

(Eab19) ピリジル置換C 1～6 アルコキシカルボニル基 (ピリジン環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよい) ;

(Eab20) フリル置換C 1～6 アルコキシカルボニル基 (フラン環上には、少なくとも1個のニトロ基が置換していてもよい) ;

(Eab21) チエニル置換C 1～6 アルコキシカルボニル基 (チオフェン環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよい) ;

(Eab22) チアゾリル置換C 1～6 アルコキシカルボニル基 (チアゾール環上には、C 1～6 アルキル基及びフェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは

未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eab23) テトラゾリル置換C 1～6アルコキシカルボニル基 (テトラゾール環上には、C 1～6アルキル基及びフェニル基 [フェニル環上には、少なくとも1個

5 のハロゲン原子が置換していてもよい] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Eab24) 2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルオキシカルボニル基 ;

(Eab25) アダマンタン置換C 1～6アルコキシカルボニル基 ;

(Eab26) フェニルC 3～6アルキニルオキシカルボニル基 ;

10 (Eab27) フェニルチオC 1～6アルコキシカルボニル基 ;

(Eab28) フェニルC 1～6アルコキシ置換C 1～6アルコキシカルボニル基 ;

(Eab29) C 2～6アルケニルオキシカルボニル基 ;

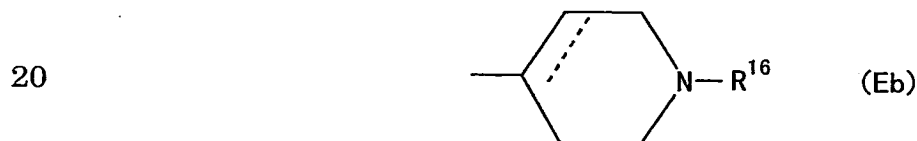
(Eab30) C 2～6アルキニルオキシカルボニル基 ;

(Eab31) C 3～8シクロアルキル置換C 1～6アルコキシカルボニル基 ;

15 又は

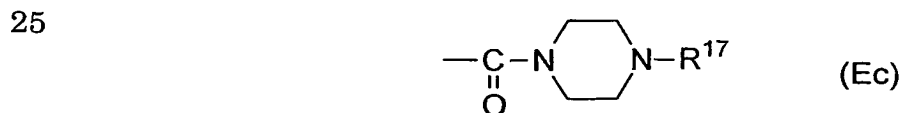
(Eab32) ベンゾイル置換C 1～6アルコキシカルボニル基  
を示す。) ;

E12) 一般式 (E b) で表される基 :



(式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。R<sup>16</sup>は、R<sup>15</sup>と同一の基を示す。)

E13) 一般式 (E c) で示される基 :



(式中、R<sup>17</sup>は、

(Ec1) フェニルC 1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲ

ン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Ec2) C 1～6アルコキシカルボニル基 ;

5 又は

(Ec3) フェニルC 1～6アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)

10 を示す。) ;

E14) ピリジル基 ;

E15) 一般式 (E e) で示される基 :



(式中、R<sup>46</sup>は、フェニル基 [フェニル環上には、置換基としてハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] ; フェニルC 1～6アルキル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] ; フェニルC 1～6アルコキシカルボニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] 又はC 1～6アルコキシカルボニル基を示す。) ;

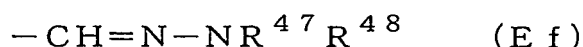
25 E16) フェノキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

E17) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ

シ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

E18) 8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクチル基 (8-アザビシクロ [3, 2, 1] オクタン環上には、少なくとも1個のフェノキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1~6アルキル基及びハロゲン置換  
5 もしくは未置換のC 1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) が置換していてもよい) ;

E19) 一般式 (E f) で示される基 :



(式中、 $\text{R}^{47}$  及び  $\text{R}^{48}$  は、同一又は異なって、水素原子 ; C 1~6アルキル  
10 基 ; フェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1~6アルコキシ基  
からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] 又はピリジ  
ル基 [ピリジン環上には、置換基としてハロゲン置換もしくは未置換C 1~6アル  
キル基を少なくとも1個が置換していてもよい] を示す。また、この  $\text{R}^{47}$  及  
15 び  $\text{R}^{48}$  は、これらが隣接する窒素原子と共に、他のヘテロ原子を介し又は介す  
ることなく互いに結合して5~7員環の飽和複素環を形成してもよい。該複素環  
上には、置換基として少なくとも1個のフェニル基 [フェニル環上には、ハロゲ  
ン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1~6アルキル基及びハロゲン置換もし  
くは未置換のC 1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種  
20 が置換していてもよい] が置換していてもよい。) ;

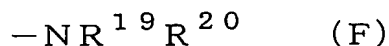
E20) フェニルC 1~6アルコキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロ  
ゲン置換もしくは未置換C 1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の  
C 1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換してい  
てもよい) ;

25 E21) アミノ置換C 2~6アルケニル基 (該アミノ基上には、C 1~6アルキル  
基及びフェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未  
置換C 1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1~6アルコキシ  
基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] からなる  
群より選ばれる基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

又は

E22) オキサゾリジニル基（オキサゾリジン環上には、少なくとも1個のオキシ基が置換していてもよい）を示す。]

- 5 一般式（F）で表される基：



[式中、 $R^{19}$ 及び $R^{20}$ は、同一又は異なって、

F1) 水素原子；

F2) C1～6アルキル基；

- 10 F3) フェニルC1～6アルキル基（フェニル環上には、フェノキシ基〔フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい〕；ハロゲン原子；ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコ
- 15 キシ基；アミノ基（アミノ基上には、C1～6アルキル基及びフェニルC1～6アルキル基〔フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい〕からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。）；ピペラジニル基〔ピペ
- 20 ラジン環上には、少なくとも1個のフェニルC1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）が置換していてもよい〕及びピペリジル基〔ピペリジン環上には、少なくとも1個のアミノ基が置換していてもよい。該ア
- 25 ミノ基上には、フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）及びC1～6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。〕なる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよ

い) ;

F4) フェノキシC 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換している) ;

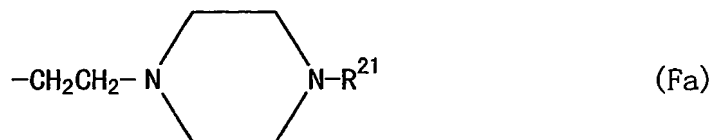
F5) アミノC 1～6 アルキル基 (アミノ基上には、C 1～6 アルキル基、C 1～6 アルコキシカルボニル基及びフェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子もしくはハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換している] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換している) ;

F6) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、フェノキシ基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換している] 及びC 1～6 アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換している) ;

F7) C 1～6 アルコキシカルボニル基 ;

F8) フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換している) ;

F9) 一般式 (F a) で表される基 :

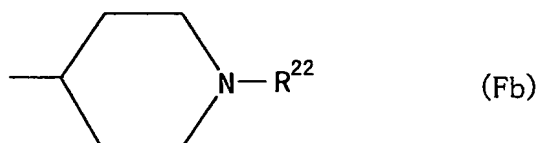


(ここで、 $\text{R}^{21}$  は、C 1～6 アルコキシカルボニル基 ; フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換している) ; フェニルC 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子及びハ



ロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) 又はフェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) を示す。) ;

F10) 一般式 (F b) で表される1-置換-4-ピペリジル基 :

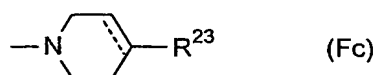


10 (ここで、 $R^{22}$ は、C 1～6アルコキシカルボニル基 ; フェニルC 1～6アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) 又はフェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) を示す。) ; 又は

F11) ピペリジルC 1～6アルキル基 (ピペリジン環上には、少なくとも1個のフェノキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン置換又は未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい) が置換していてもよい) を示す。 ;

F12) 更に、 $R^{19}$ 及び $R^{20}$ は、これらが隣接する窒素原子と共に、他のヘテロ原子もしくは炭素原子を介し又は介することなく互いに結合して下記(F12-1)～(F12-10)に示す複素環を形成していてもよい。 ;

25 (F12-1) 一般式 (F c) で表される基 :



[ここで、点線は二重結合であってもよいことを示す。 $R^{23}$ は、(Fc1) C 1～6アルキル基 ;

(Fc2) フェニルC 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

- 5 (Fc3) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子 ; ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基 ; ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基 ; 置換基としてC 1～6 アルキル基及びフェニルC 1～6 アルキル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] からなる群より選ばれる基を有することのあるアミノ基 ; フェノキシ基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] 、フェニルC 1～6 アルコキシ基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、
- 15 ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] 及びピペリジル基 [ピペリジン環上には、少なくとも1個のアミノ基が置換していてもよい。該アミノ基上には、フェニルC 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アル
- 20 キル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) 及びC 1～6 アルキル基なる群より選ばれる基の少なくとも1種が置換していてもよい。] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

- (Fc4) フェニルC 1～6 アルコキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロ
- 25 ゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fc5) ビフェニリルC 1～6 アルコキシ基 ;

(Fc6) フェニル環上に少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよいフェ

ニルC 3～6 アルケニルオキシ基；

(Fc7) フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

5 よい）；

(Fc8) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fc9) C 1～6 アルコキシカルボニル基；

10 (Fc10) フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基が少なくとも1個置換していてもよい）；

(Fc11) フェニル環上に少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよいフェニルC 1～6 アルキルカルバモイル基；

15 (Fc12) フェニルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fc13) フェニルチオ基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC

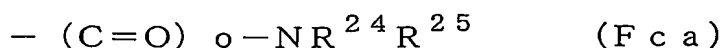
20 1～6 アルコキシ基が少なくとも1個置換していてもよい）；

(Fc14) フェニルスルホキシド（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基が少なくとも1個置換していてもよい）；

(Fc15) ピリジルC 1～6 アルコキシ基；

又は

25 (Fc16) 一般式 (F c a) で表される基：



（式中、oは前記に同じ。R<sup>24</sup>及びR<sup>25</sup>は、各々

(Fca1) 水素原子；

(Fca2) C 1～6 アルキル基；

(Fca3) フェニルC 1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

- 5 (Fca4) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fca5) C 1～6アルカノイル基；

- 10 (Fca6) フェニル環上に少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよいフェニルC 2～6アルカノイル基；

(Fca7) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

- 15 い）；

(Fca8) C 1～6アルコキシカルボニル基；

(Fca9) フェニルC 1～6アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも

- 20 1種が置換していてもよい）；

(Fca10) フェニルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい）；

又は

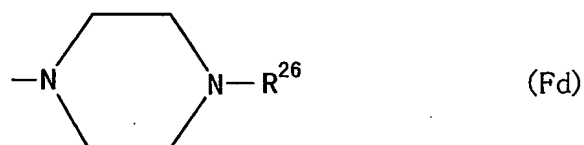
- (Fca11) ピペリジルオキシカルボニル基（ピペリジン環上には、置換基として  
25 フェニル基〔フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい〕が少なくとも1個置換していてもよい。）

を示す。；

(Fca12)  $R^{24}$  及び  $R^{25}$  は、これらが隣接する窒素原子を介して5～6員環

- の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には、C 1～6 アルコシカルボニル基；ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；フェ
- 5 ノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；フェニルC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；フェニルC
- 10 1～6 アルコシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；フェニルC 2～6 アルケニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロ
- 15 ゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）及びフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）
- 20 からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）を示す。]

F12-2) 一般式 (F d) で表される 4-置換-1-ピペラジニル基：



25

(式中、 $R^{26}$  は、

(Fd1) 水素原子；

(Fd2) C 1～6 アルキル基；

(Fd3) C 3～8 シクロアルキル基；

- (Fd4) C 3 ～ 8 シクロアルキルC 1 ～ 6 アルキル基；
- (Fd5) C 1 ～ 6 アルコキシカルボニルC 1 ～ 6 アルキル基；
- (Fd6) フェニルC 2 ～ 6 アルケニル基；
- (Fd7) フェニルC 1 ～ 6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子；シアノ
- 5 基；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ～ 6 アルキル基；C 3 ～ 8 シクロアルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ～ 6 アルコキシ基；置換基としてC 1 ～ 6 アルキル基を有することのあるアミノ基；C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル基；フェノキシ基；フェニルC 1 ～ 6 アルキル基；フェニルC 2 ～ 6 アルケニル基；ピリジル基；イミダゾリル基及びピペリジル基からなる群より選ばれた基が
- 10 1 ～ 3 個置換していてもよい）；
- (Fd8) ビフェニリルC 1 ～ 6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ～ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ～ 6 アルコキシ基及び置換基としてC 1 ～ 6 アルキル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよ
- 15 い）；
- (Fd9) ナフチルC 1 ～ 6 アルキル基；
- (Fd10) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子；シアノ基；置換基としてC 1 ～ 6 アルキル基を有することのあるアミノ基；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ～ 6 アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ～ 6 アルコキシ
- 20 基；C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル基；カルボキシル基；フェノキシ基〔フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ～ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい〕；アミノC 1 ～ 6 アルキル基〔アミノ基上にはフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ～ 6 アルコ
- 25 キシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）及びC 1 ～ 6 アルキル基からなる群より選ばれた基を少なくとも1種が置換していてもよい〕及びフェニルC 1 ～ 6 アルコキシ基〔フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置

換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd11) ビフェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい) ;

(Fd12) アミノ基、C 1～6アルコキシカルボニル基が置換したアミノ基、フェニルC 1～6アルキルアミノ基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい) 又はフェニルアミノ基 (フェニル環上には、ハロゲン原子及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd13) ベンゾイルC 1～6アルキル基 (フェニル環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよい) ;

(Fd14) フェニルカルバモイルC 1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい) ;

(Fd15) チアゾリルC 1～6アルキル基 (チアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC 1～6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd16) オキサゾリルC 1～6アルキル基 (オキサゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC 1～6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fd17) インドリルC 1～6アルキル基 ;

(Fd18) フリルC 1～6アルキル基 (フラン環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が少なくとも1個置換していてもよい) ;

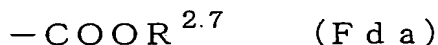
(Fd19) イミダゾリルC 1～6アルキル基 (イミダゾール環上には、フェニル基が置換していてもよい) ;

(Fd20) キノリルC 1～6アルキル基 ;

(Fd21) テトラゾリル基 (テトラゾール環上には、フェニル基が置換していても

- よい) ;
- (Fd22) フェニル基が置換していてもよいピリミジル基 ;
- (Fd23) ピリジル基 ;
- (Fd24) ベンゾオキサゾリル基 ;
- 5 (Fd25) ベンゾチアゾリル基 ;
- (Fd26) ベンゾオキサゾリル C 1 ~ 6 アルキル基 (ベンゾオキサゾール環上には、少なくとも 1 個のオキシ基が置換していてもよい) ;
- (Fd27) フェニル環上にハロゲン原子が置換していてもよいフェノキシ C 2 ~ 6 アルカノイル基 ;
- 10 (Fd28) フェニル環上にハロゲン原子が置換していてもよいフェニルチオ C 2 ~ 6 アルカノイル基 ;
- (Fd29) フェニル C 2 ~ 6 アルカノイル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換
- 15 していてもよい) ;
- (Fd30) ベンゾイル基 (フェニル環上にはハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基及び置換基として C 1 ~ 6 アルキル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;
- 20 (Fd31) ビフェニルカルボニル基 ;
- (Fd32) ピリジルカルボニル基 ;
- (Fd33) フェニル環上にハロゲン原子が置換していてもよいフェニル C 2 ~ 6 アルケニルカルボニル基 ;
- (Fd34) フェニル環上にハロゲン原子が置換していてもよいフェニル C 1 ~ 6 ア
- 25 ルキルスルホニル基 ;
- (Fd35) ベンゼンスルホニル基 (ベンゼン環上には、ハロゲン原子及び C 1 ~ 6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;
- (Fd36) 一般式 (F d a) で表される基 :





(式中、 $\text{R}^{27}$ は、

(Fda1) ハロゲン置換もしくは未置換のC1～8アルキル基；

(Fda2) C3～C8シクロアルキル基；

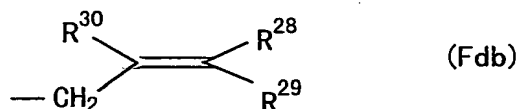
5 (Fda3) C3～C8シクロアルキル-C1～6アルキル基；

(Fda4) C1～6アルコキシ-C1～6アルキル基；

(Fda5) C1～6アルキル基を有することのあるアミノ-C1～6アルキル基；

(Fda6) 一般式 (Fdb) で表される基

10



(ここで $\text{R}^{28}$ 、 $\text{R}^{29}$ 及び $\text{R}^{30}$ は、各々水素原子；C1～6アルキル基；フェニル基〔フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい〕を示す。)；

(Fda7) フェニルC1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキルチオ基、フェニルC1～6アルコキシ基、ヒドロキシ基、C1～6アルキルスルフィニル基、C1～6アルキルスルホニル基、C1～6アルキルスルホニルオキシ基、シアノ基、C1～6アルカノイル基、ベンゾイル基、アルキル部分にC1～6アルコキシ基を有することのあるフェニルC1～6アルキル基、アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、C1～6アルカノイルアミノ基、C1～6アルコキシカルボニル基、C1～6アルキルアミノカルボニル基、C1～6アルコキシカルボニルアミノ基、トリC1～6アルキルシロキシ基、ピロリル基、テトラヒドロピラニルオキシ基及びイミダゾリル基からなる群より選ばれた基が1～5個置換していてもよい)；

(Fda8) ビフェニルC1～6アルキル基；

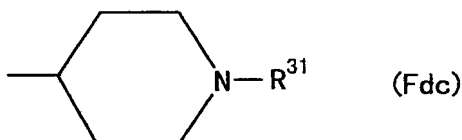
(Fda9) ベンズヒドリル基 (ベンゼン環上には、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基及びトリフルオロメトキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fda10) フェノキシC 1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fda11) フェニルC 2～6アルキニル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい) ;

10 (Fda12) ピリジルC 1～6アルキル基 ;

(Fda13) 一般式 (F d c) で表される基



15 (ここで、 $R^{31}$  は、フェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] ; フェニルC 1～6アルキル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] 又はベンゾイル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] を示す。) ;

25 (Fda14) ピペリジノC 1～6アルキル基 (ピペリジン環上には、フェニル環上に置換基としてハロゲン置換もしくは未置換のアルキル基を少なくとも1個有することのあるフェノキシ基が置換していてもよい) ;

(Fda15) アミノC 1～6アルキル基 (アミノ基上には、C 1～6アルキル基及びフェニル環上に置換基としてハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキ

シ基を有することのあるフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fda16) 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジルC 1~6アルキル基 (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環上には、少なくとも1個のフェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1~6アルコキシ基が少なくとも1個置換していてもよい] が置換していてもよい) ;

(Fda17) ナフチルC 1~6アルキル基 ;

(Fda18) フルオレニルC 1~6アルキル基 ;

(Fda19) ピリジルC 1~6アルキル基 ;

10 (Fda20) フリルC 1~6アルキル基 (フラン環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい) ;

(Fda21) チエニルC 1~6アルキル基 ;

(Fda22) オキサゾリルC 1~6アルキル基 (オキサゾール環上には、ハロゲン原子又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい) ;

15 (Fda23) オキサジアゾリルC 1~6アルキル基 (オキサジアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい) ;

(Fda24) ピラゾリルC 1~6アルキル基 (ピラゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい) ;

20 (Fda25) ベンゾチエニルC 1~6アルキル基 (ベンゾチオフェン環上には、ハロゲン原子及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fda26) チオフェン環上にハロゲン原子が置換していてもよいチエニルC 1~6アルキル基 ;

(Fda27) ベンゾチアゾリルC 1~6アルキル基 ;

25 (Fda28) ベンゾフラン環上にハロゲン原子が置換していてもよいベンゾフリルC 1~6アルキル基 ;

(Fda29) インドリニルC 1~6アルキル基 (インドリン環上には、C 1~6アルキル基及びオキソ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fda30) ベンゾオキサゾリルC 1～6 アルキル基 (ベンゾオキサール環上には、ハロゲン原子、C 1～6 アルキル基及びオキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ；

(Fda31) クロメニルC 1～6 アルキル基 ；

- 5 (Fda32) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリルC 1～6 アルキル基 (キノリン環上には、C 1～6 アルキル基及びオキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ；

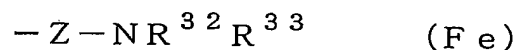
- (Fda33) チアゾリルC 1～6 アルキル基 (チアゾール環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ；
- 10

又は

(Fda34) テトラゾリルC 1～6 アルキル基 (テトラゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)

- 15 を示す。) ；

(Fd37) 一般式 (F e) であらわされる基：



(式中、Zは-C=O又は-C=Sを示す。R<sup>32</sup>及びR<sup>33</sup>は、同一又は異なって、

- 20 (Fe1) 水素原子 ；

(Fe2) C 1～6 アルキル基 ；

(Fe3) C 3～8 シクロアルキル基 ；

- (Fe4) フェニルC 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換して
- 25 いてもよい) ；

(Fe5) フェニルC 2～6 アルケニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換し

ていてもよい) ;

又は

(Fe6) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。 ;

(Fe7) 或いは、 $R^{32}$  及び  $R^{33}$  は、これらが隣接する窒素原子と共に他の炭素原子を介して互いに結合してピペリジン環又は 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環を形成してもよい。該ピペリジン環及び 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環上には、フェニル基が置換してもよく、該フェニル基にはハロゲン原子及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい。) ;

(Fd38) 一般式 (F f) で表される基 :



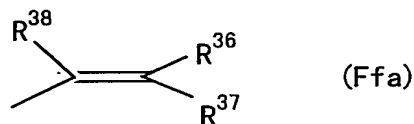
(式中、 $R^{34}$  は水素原子又は C 1 ~ 6 低級アルキル基を示す。  $R^{35}$  は、

(Ff1) C 3 ~ 8 シクロアルキル基 ;

(Ff2) C 3 ~ 8 シクロアルケニル基 ;

(Ff3) 一般式 (F f a) で表される基 :

20



(ここで、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  及び  $R^{38}$  は、各々水素原子 ; C 1 ~ 6 アルキル基 ; フェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基、C 1 ~ 4 アルキレンジオキシ基、C 1 ~ 6 アルキルスルホニル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキルチオ基、ニトロ基及び置換基として C 1 ~ 6 アルカノイル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が 1 ~ 5 個置換していてもよい] ; ベンゾフリル基 [ベンゾフラン環上には、

ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] ; ビフェニル基、フリル基 [フラン環上には、置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル基が置換していてもよい] 又はチアゾリル基 [チアゾール環上には、ハロゲン原子を有することのあるフェニル基が少なくとも1個置換していてもよい] を示す。) ;

(Ff4) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子 ; ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 のアルキル基 ; C 3～8 シクロアルキル基 ; ヒドロキシル基 ; ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～8 のアルコキシ基 ; C 3～8 シクロアルコキシ基 ; C 1～4 アルキレンジオキシ基 ; シアノ基 ; ニトロ基 ; フェニルC 2～6 アルケニル基 ; C 2～6 アルカノイルオキシ基 ; 置換基としてC 1～6 アルカノイル基を有することのあるアミノ基 ; C 1～6 アルキルスルホニルアミノ基 ; フェニルC 1～6 アルコキシ基 ; フェノキシ基 ; C 1～6 アルキル基が少なくとも1個置換したアミノ基 ; フェニル基が少なくとも1個置換したアミノ基 ; アミノC 1～6 アルコキシ基 [アミノ基上には、C 1～6 アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい] ; C 1～6 アルコキシカルボニル基 ; C 1～6 アルコキシカルボニルC 1～6 アルコキシ基 ; C 1～6 アルキルチオ基 ; ピロリル基 ; イミダゾリル基 ; ピペリジル基 ; モルホリノ基 ; ピロリジニル基 ; チエニル基 ; ベンゾフリル基 ; ピペラジニル基 [ピペラジン環上には、置換基としてC 1～6 アルキル基、フェニルC 1～6 アルキル基及びC 1～6 アルキル基を少なくとも1種有することのあるベンゾイル基からなる群より選ばれた基が少なくとも1種置換していてもよい] ; キノリル基 [キノリン環上にC 1～6 アルコキシ基及びオキソ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] ; ピペリジン環上にカルボスチリル基が置換していてもよいピペリジルカルボニル基及びトリアゾリル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Ff5) ナフチル基 (ナフタレン環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基及び置換基としてC 1～6 アルキル基を有することのあるアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していて

もよい) ;

(Ff6) ビフェニル基 (ビフェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～9アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよ

5 い) ;

(Ff7) フルオレニル基 ; ピレニル基 ;

(Ff8) ベンゾフリル基 (ベンゾフラン環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよ

10 い) ;

(Ff9) ベンゾチエニル基 (ベンゾチオフェン環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

15 (Ff10) ピリジル基 (ピリジン環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基、フェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基が少なくとも1種が置換していてもよい]、フリル基及びチエニル基からなる群より選ばれた基の少なく  
20 とも1種が置換していてもよい) ;

(Ff11) フリル基 (フラン環上には、C 1～6のアルキル基、ニトロ基及びフェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6のアルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれた基が少なくとも1種が置換していてもよい] から  
25 なる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい) ;

(Ff12) ベンゾチアゾール基 (ベンゾチアゾール環上には、置換基としてフェニル環上にC 1～6のアルコキシ基を有することのあるフェニル基が少なくとも1個置換していてもよい) ;

(Ff13) チエニル基 (チオフェン環上には、ハロゲン原子、ニトロ基、C 1～

6 アルキル基、ピラゾール環上にハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基が少なくとも1個置換していてもよいピラゾリル基及びチオフェン環上にハロゲン原子が置換していてもよいチエニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

- 5 (Ff14) インドリル基 (インドール環上には、置換基としてC 1～6 アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基、フェニルC 1～6 アルキル基、C 1～6 アルコキシカルボニル基及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

- (Ff15) ピロリル基 (ピロール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1  
10 ～6 アルキル基が少なくとも1個置換していてもよいフェニル基及びC 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Ff16) クマリル基 ;

(Ff17) ベンゾイミダゾリル基 (ベンゾイミダゾール環上には、少なくとも1個のチエニル基が置換していてもよい) ;

- 15 (Ff18) オキサゾリル基 (オキサゾール環上には、ハロゲン原子を有することのあるフェニル基が少なくとも1個置換していてもよい) ;

(Ff19) チアゾリル基 (チアゾール環上には、少なくとも1個のフェニル基が置換していてもよい。該フェニル環上には、ハロゲン原子、ニトロ基及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。) ;

- 20 (Ff20) キノリル基 ;

(Ff21) 3, 4-ジヒドロカルボスチリル基 (3, 4-ジヒドロカルボスチリル環上には、C 1～6 アルコキシ基、C 1～6 アルキル基及びフェニルC 1～6

- アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)、カルボスチリル基 (カルボスチリル環上には、C 1～6 アルコキシ基、C  
25 1～6 アルキル基及びフェニルC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Ff22) イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル基 ;

(Ff23) イミダゾ [2, 1-a] ピリジル基 ;

(Ff24) クロマニル基 (クロマン環上には、少なくとも1個のC 1～6 アルキ



ル基が置換していてもよい) ;

又は

(Ff25) 2, 3-ジヒドロベンゾフリル基  
を示す。) ;

5 又は

(Fd39) 一般式 (F f b) で表される基 :



- (式中、 $\text{R}^{45}$  は、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 ; フェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換 C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい] ; アミノ置換 C 1 ~ 6 アルキル基 [アミノ基上には、フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換 C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) 及び C 1 ~ 6 アルキル基なる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい] ; ベンゾイル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換 C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい] ; フェニル C 1 ~ 6 アルキル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換 C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい] ; フェニル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換 C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい] 又はフェニル C 2 ~ 6 アルケニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換 C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい] を示す。)

を示す。)

F12-3) モルホリノ基 ;

F12-4) イミダゾリル基 ;

- 5 F12-5) 1, 4-ジオキサアザスピロ [4, 5] デシル基 (1, 4-ジオキサアザスピロ [4, 5] デカン環上には、少なくとも1個のオキソ基が置換しているもよい) ;

- 10 F12-6) ホモピペラジニル基 (ホモピペラジン環上には、C 1~6 アルコキシカルボニル基、フェニルC 1~6 アルコキシカルボニル基及びフェニル置換もしくは未置換のフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換しているもよい) ;

- 15 F12-7) ピペラジニル基 (ピペラジン環上には、オキソ基、C 1~6 アルキル基、フェニルC 1~6 アルキル基 [フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1~6 アルキル基の少なくとも1個が置換しているもよい] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換しているもよい) ;
- 15 F12-8) ピペリジニル基 (ピペリジン環上には、少なくとも1個のオキソ基が置換しているもよい) ;

- F12-9) ピロリジニル基 (ピロリジン環上には、置換基としてハロゲン置換もしくは未置換のC 1~6 アルコキシ基を有することのあるフェノキシC 1~6 アルキル基が少なくとも1個置換しているもよい) ;

- 20 又は

F12-10) イソインドリニル基

を示す。 ;

- 25 F13) 更に、 $R^{19}$  及び  $R^{20}$  は、これらが隣接する窒素原子と共にヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して、下記 (F13-1) ~ (F13-11) に示す環状イミド又はアミドを形成しているもよい。

(F13-1) スクシンイミド基 ;

(F13-2) オキサゾリジニル基 (オキサゾリジン環上には、少なくとも1個のオキソ基が置換しているもよい) ;

(F13-3) ベンゾー 1, 3-オキサゾリジニル基 (ベンゾー 1, 3-オキサゾリ

ジン環上には、オキシ基、ハロゲン原子及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(F13-4) イミダゾリジニル基 (イミダゾリジン環上には、オキシ基、フェニルC 1~6アルキル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子及びC 1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基が1~3個置換していてもよい] 及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(F13-5) ベンゾイミダゾリジニル基 (ベンゾイミダゾリジン環上には、オキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1~6アルキル基、置換基としてC 1~6アルキル基を有することのあるアミノ基、C 1~6アルコキシカルボニル基及びピペリジル基 [ピペリジン環上には、C 1~6アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子が1~3個置換していてもよいフェニル基、C 1~6アルコキシカルボニル基及びフェニルC 1~6アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] からなる群より選ばれた基を少なくとも1種が置換していてもよい) ;

15 (F13-6) フタルイミド基 ;

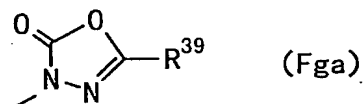
(F13-7) インドリニル基 (インドリン環上には、C 1~6アルキル基、ハロゲン原子及びオキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(F13-8) 2, 3-ジヒドロベンゾチアゾリル基 (2, 3-ジヒドロベンゾチアゾール環上には、少なくとも1個のオキシ基が置換していてもよい) ;

(F13-9) 1H-2, 4-ベンゾオキサジニル基 (1H-2, 4-ベンゾオキサジン環上には、少なくとも1個のオキシ基が置換していてもよい) ;

(F13-10) 一般式 (F g a) で表される基 :

25

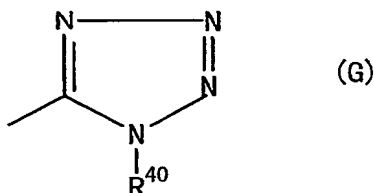


(式中、R<sup>39</sup>は、水素原子 ; フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニルC 1~6アルキル基 ; フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェノキシC 1~6アルキル基 ; フェニル環上に置換

- 基としてハロゲン原子を有することのあるフェニルC 2～6 アルケニル基；フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよいフェニル基；ピリジル基又はピラジニル基を示す。)

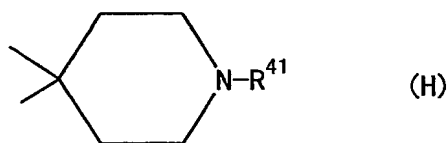
(F13-11) 1, 3-チアゾリジニル基 (1, 3-チアゾリジン環上には、置換基としてオキソ基及びフェニル環上にハロゲン置換又は未置換のC 1～6 アルキル基を有していてもよいフェニルC 1～6 アルキリデン基からなる群より選ばれる基の少なくとも1種が置換していてもよい。)

- 10 一般式 (G) で表される基：



- (式中、 $R^{40}$  は、C 1～6 アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基を示す。)

一般式 (H) で表されるスピロ環基：



- 20 (式中、 $R^{41}$  は、

H1) 水素原子；

H2) C 1～6 アルキル基；

H3) フェニル環上に置換基としてフェニル基を有することのあるフェニルC 1～6 アルキル基；

- 25 H4) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基、アミノ基 [アミノ基上には、C 1～6 アルキル基及びフェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少

- なくとも1種が置換していてもよい) からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい]、フェノキシ基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] 及びピペリジル基 [ピペリジン環上には、少なくとも1個のフェノキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) が置換していてもよい] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;
- 5 10 H5) ピペラジニルC 1～6アルキル基 (ピペラジン環上には、C 1～6アルコキシカルボニル基及びフェニルC 1～6アルコキシカルボニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基及びフェニル基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;
- 15 H6) ピペラジニルカルボニルC 1～6アルキル基 (ピペラジン環上には、C 1～6アルコキシカルボニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基を有していてもよいフェニルC 1～6アルコキシカルボニル基及びフェニルC 1～6アルキル基 [フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;
- 20 H7) フェニルカルバモイルC 1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい) ;
- 25 い) ;
- H8) ベンゾオキサゾリルC 1～6アルキル基 (ベンゾオキサゾール環上には、少なくとも1個のオキソ基が置換していてもよい) ;
- H9) ベンゾチアゾリル基 ;
- H10) テトラゾリル基 (テトラゾール環上には、少なくとも1個のフェニル基が

置換していてもよい) ;

H11) C 1 ~ 6 アルキルスルホニル基 ;

H12) フェニルスルホニル基 (フェニル環上には、少なくとも1個のC 1 ~ 6 アルキル基が置換していてもよい) ;

5 H13) フェニルチオカルバモイル基 (フェニル環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよい) ;

H14) C 1 ~ 8 アルコキシカルボニル基 ;

H15) フェニルC 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基、置換基としてC 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ~ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ~ 6 アルコキシ基、ニトロ基及びC 1 ~ 6 アルキルチオ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

15 H16) ベンズヒドリルオキシカルボニル基 (フェニル環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよい) ;

H17) フェニル置換もしくは非置換のフェニルC 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 ;

H18) ナフチルC 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 ;

H19) ピリジルC 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 ;

20 H20) C 1 ~ 6 アルコキシ置換C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 ;

H21) ピペラジニルC 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 (ピペラジン環上には、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基及びフェニルC 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 [フェニル環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよい] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

25 H22) フェノキシカルボニル基 (フェニル環上には、C 1 ~ 6 アルキル基及びC 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

H23) C 1 ~ 6 アルカノイル基 ;

H24) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ~

6 アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい) ;

H25) フェニルC 1～6アルカノイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい) ;

H26) フェノキシC 1～6アルカノイル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子が  
5 1～3個置換していてもよい) ;

H27) ピペラジニルC 2～6アルカノイル基 (ピペラジン環上には、C 1～6アルカノイル基、フェニルC 1～6アルキル基 [フェニル環上には、フェニル基、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基を少なくとも1種が置換していてもよい]、フェニルC 1～6アルコキシカルボニル基  
10 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基を少なくとも1種が置換していてもよい]、フェニルカルバモイルC 1～6アルキル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは  
15 未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基を少なくとも1種が置換していてもよい]、フェニルカルバモイル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基を少なくとも1種が置換していてもよい] 及びベンゾオキサゾリル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換して  
20 いてもよい) ;

H28) フェニルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、置換基としてC 1～6アルキル基を有することのあるアミノ基、カルボキシル基、C 1～6アルコキシカルボニル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基、  
25 ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基、ピペラジン環上に置換基としてC 1～6アルキル基を有することのあるピペラジニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい) ;

H29) フェニルC 1～6アルキルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC

1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

又は

- H30) ピペラジニルカルボニル基 (ピペラジン環上には、C 1～6アルコキシカルボニル基、フェニルC 1～6アルコキシカルボニル基 [フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい] 及びフェニルC 1～6アルキル基 [フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい] からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)
- 10 を示す。)

- 但し、 $R^1$ が水素原子を示し、 $R^2$ が一般式 (A) で表される基を示す場合、 $R^3$ はイソプロピル基であってはならない。また、 $R^1$ が水素原子を示し、 $R^2$ が一般式 (E) で表される基を示し、 $m$ が0を示す場合、 $R^{11}$ は水素原子であってはならない。更に、 $R^1$ が水素原子を示し、 $R^2$ が一般式 (F) で表される
- 15 基を示す場合、 $R^{19}$ は水素原子を示し且つ $R^{20}$ がtert-ブトキシカルボニル基を示してはならない。]

化合物 (10 a) 又は化合物 (10 b) と化合物 (28) との反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物の存在下又は非存在下に行われる。

- ここで使用される溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソ
- 20 プロパノール、*n*-ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、*o*-クロロベンゼン、*m*-クロロベンゼン、2, 3-ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライム、ジプロピルエーテル、
- 25 ジメトキシエタン等のエーテル類、*n*-ヘキサン、*n*-ブタン、シクロヘキサン、流動パラフィン等の飽和炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル、1-メチル-2-ピロリジノン (NMP) 等の極性溶媒、又はこれらの混合溶媒等を挙げるこ



とができる。

塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。

無機塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属金属リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアミド等のアルカリ金属アミド化物、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、1-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5(DBN), 1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7(DBU), 1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)等が挙げられる。

化合物(28)の使用量は、化合物(10a)又は化合物(10b)1モルに対して、通常少なくとも1モル程度、好ましくは1~5モル程度である。

塩基性化合物の使用量は、化合物(10a)又は化合物(10b)1モルに対して、通常0.1~1モル程度、好ましくは0.1~0.5モル程度である。

化合物(10a)又は化合物(10b)と化合物(28)との反応は、通常室温~150℃、好ましくは室温~120℃付近にて行われ、一般に10分~24時間程度で終了する。

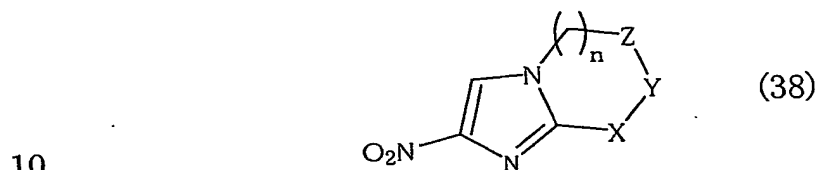
化合物(29a)を化合物(30a)に導く反応及び化合物(29b)を化合物(30b)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物の存在下で行われる。

ここで使用される溶媒及び塩基性化合物は、前記化合物(10a)又は化合物(10b)と化合物(28)との反応で用いられる溶媒及び塩基性化合物をいずれも使用することができる。

塩基性化合物の使用量は、化合物(29a)又は(29b) 1モルに対して、通常少なくとも1モル程度、好ましくは1～2モル程度である。

該反応は、通常0～150℃、好ましくは0～120℃付近にて行われ、一般に10分～48時間程度にて終了する。

- 5 本発明の一般式(2)表される4-ニトロイミダゾール化合物は、又、WO 97/01562 (特表平11-508270) 記載の抗結核薬として有用な化合物(38)に導くこともできる。

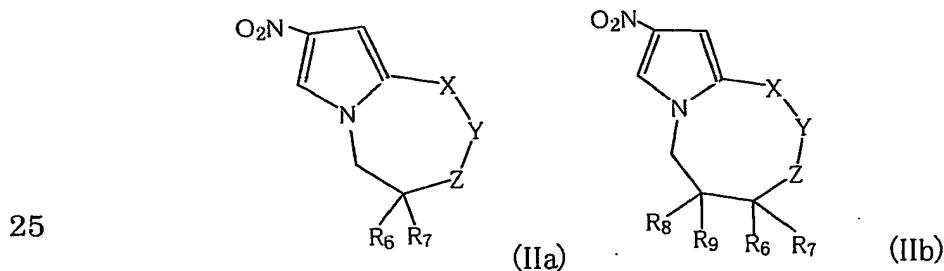


- (式中、Xは、酸素、イオウまたはNR<sub>2</sub>であり、ここで、R<sub>2</sub>は、水素、低級アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロ環アルキル、COR<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>またはCONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>であり、ここで、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アルキルアリール、  
15 アルコキシアルキル、アルコキシアリール、アルコキシアリール、アルキルヘテロ環、およびアルコキシヘテロ環から選択される：

nは、1、2または3である；

YおよびZは、独立して、酸素CH<sub>2</sub>、CO、CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、またはNR<sub>4</sub>から選択され、ここで、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、上で定義したものと同一である；

- 20 但し、nが2または3のとき、化合物(38)は、さらに、それぞれ、以下の式(IIa)および(IIb)で示すように、さらに置換し得る：

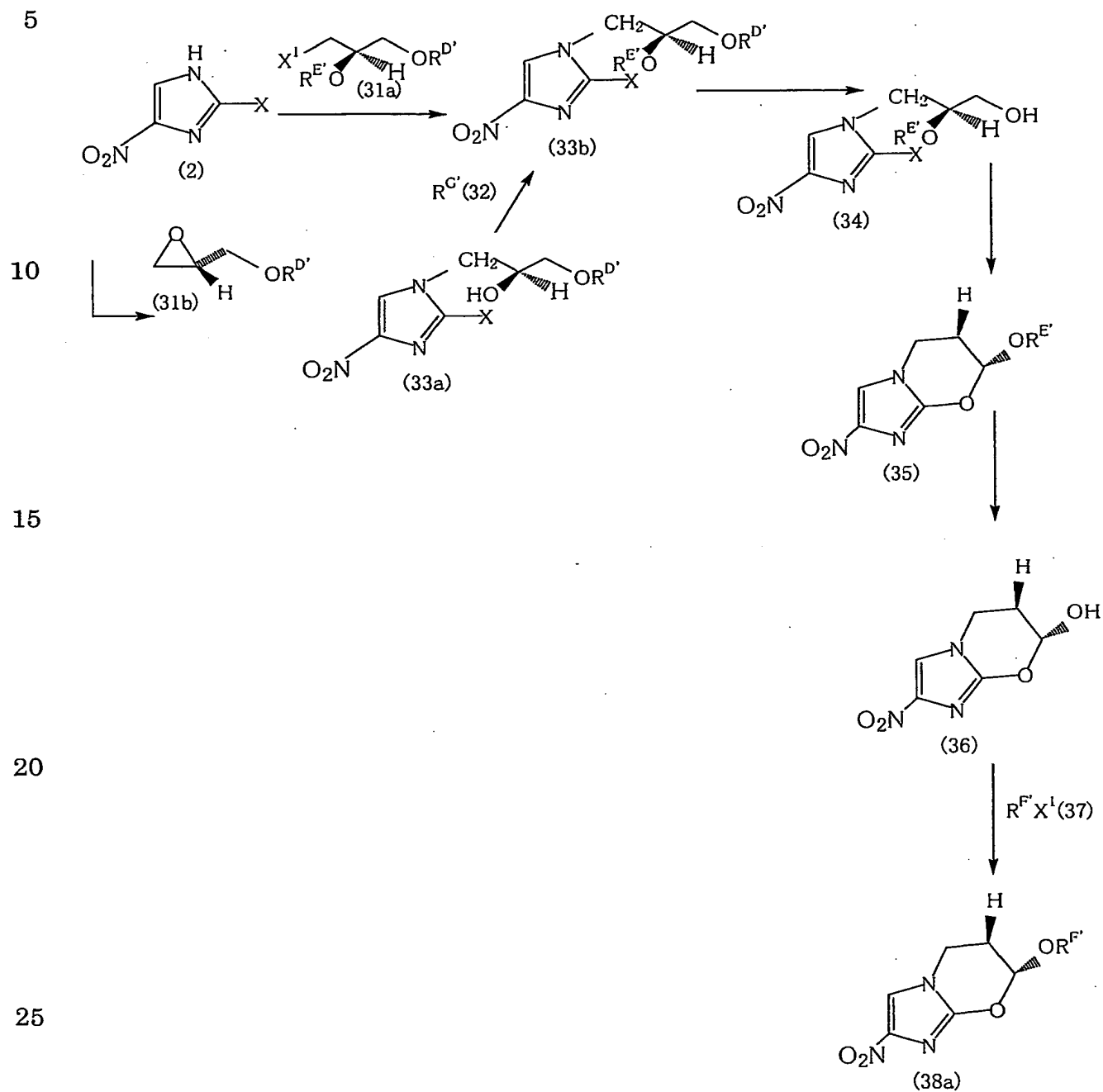


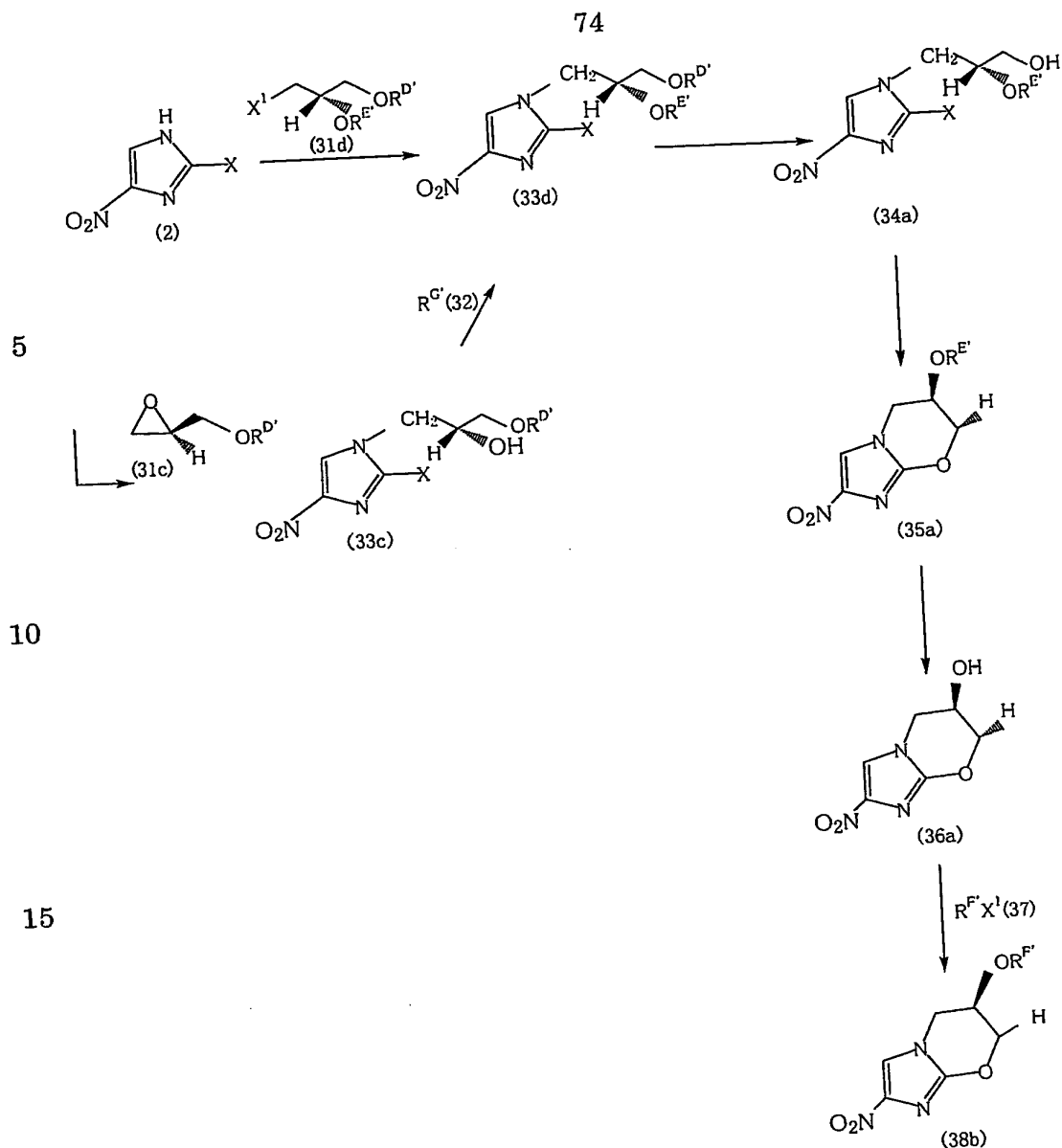
ここで、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は、独立して、水素、低級アルキル、アリール、アルキルアリール、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルアリール、アルコキシアルキルヘテロ環、アルキルアリールアルキルアリール、アルキルア

リール、アリール、アルキルシクロアルキル、アルコキシアリール、アルキルヘテロ環およびアルコキシヘテロ環から選択される。 ) 。

化合物 ( 3 8 ) は、例えば、以下の反応式－ 1 3 の方法で製造することができる。

[ 反応式－ 1 3 ]





[式中、X及びX<sup>1</sup>は前記に同じ。R<sup>D'</sup>及びR<sup>E'</sup>は、各々、テトラヒドロピラニル基、トリ低級アルキルシリル基、低級アルカノイル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。R<sup>F'</sup>は、置換又は未置換のアリールアルキル基、アルキル基、置換又は未置換のアリールアルコキシアルキル基、又は置換又は未置換のヘテロ環アルキル基を示す。R<sup>G'</sup>は、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン又はR<sup>I</sup>X<sub>1</sub>を示す。X<sup>1</sup>は前記に同じ。R<sup>I</sup>は、トリ低級アルキルシリル基、低級アルカノイル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。]

ここでトリ低級アルキルシリル基としては、例えば、tert-ブチルジメチルシリル、トリメチルシリル、n-ブチルエチルメチルシリル、tert-ブチルジプロピルシリル、n-ペンチルジエチルシリル、n-ヘキシルプロピルメチルシリル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が3個置換したシリル基を例示できる。

5   シリル基を例示できる。

低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基が挙げられる。

化合物(2)と化合物(31a)の反応及び化合物(2)と化合物(31d)の反応は、前記反応式-3の化合物(4)と化合物(9)の反応において $X^2$ がハロゲン原子を示す場合の反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物(33b)を化合物(34)に導く反応及び化合物(33d)を化合物(34a)に導く反応で、 $R^D$ がトリ低級アルキルシリル基を示す場合は、適当な溶媒中、脱シリル化剤の存在下に行われる。使用される溶媒としては、前記反応式-3の化合物(1a)を化合物(2a)に導く反応で用いた溶媒をいずれも使用することができる。脱シリル化剤としては、テトラブチルアンモニウムフルオライド等のアルキルアンモニウムハライド類を例示できる。脱シリル化剤の使用量は、化合物(33b)又は(33d)1モルに対して少なくとも等モル、好ましくは1～2モル使用するのがよい。該反応は、通常0～100℃、好ましくは、0～70℃付近にて1～30時間程度にて終了する。 $R^D$ がテトラヒドロピラニル基、低級アルカノイル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す場合には、前記反応式-3の化合物(1a)を化合物(2a)に導く反応と同様の条件下に行うことができる。

25   化合物(2)と化合物(31b)の反応及び化合物(2)と化合物

(31c)の反応は、前記反応式-3の化合物(4)と化合物(9)の反応において $X^2$ がハロゲン原子を示す場合の反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物(33a)と化合物(32)との反応及び化合物(33c)と化合物

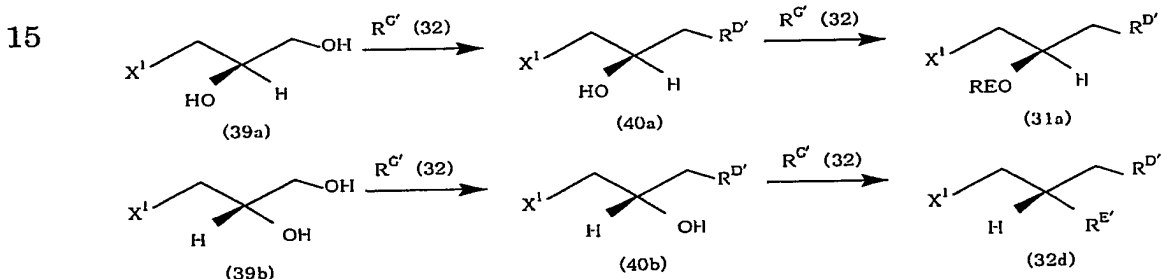
(32) との反応は、後記反応式-14の化合物(40a)と化合物(32)との反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物(34)を化合物(35)に導く反応、化合物(34a)を化合物(35a)に導く反応、化合物(35)を化合物(36)に導く反応、化合物(35a)を化合物(36a)に導く反応、化合物(36)と化合物(37)の反応及び化合物(36a)と化合物(37)の反応は、WO97/01562(特表平11-508270)記載の方法で製造することができる。

化合物(33a)、(33b)、(33c)、(33d)、(34)及び(34a)のうちXが臭素原子、又は基-S(O)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>(R<sup>1</sup>及びnは前記に同じ。)を示す4-ニトロイミダゾール誘導体は新規化合物であり、上記の通り、抗結核薬の合成中間体として有用な化合物である。

出発原料の化合物(31a)又は(31d)は、例えば下記反応式-14の方法にて製造できる。

[反応式-14]



20 [式中、X<sup>1</sup>、R<sup>D'</sup>、R<sup>G'</sup>及びR<sup>E'</sup>は前記に同じ。]

化合物(39a)又は化合物(39b)と化合物(32)との反応及び化合物(40a)又は化合物(40b)と化合物(32)との反応は、R<sup>G'</sup>が3,4-ジヒドロ-2H-ピランの場合、適当な溶媒中反応することにより行われることができる。使用される溶媒としては、化合物(4)と化合物(9)の反応においてX<sup>2</sup>がハロゲン原子を示す場合の反応で用いた溶媒をいずれも使用することができる。該反応は、通常0~100℃、好ましくは0~70℃付近にて1~30時間程度にて終了する。該反応は、触媒として塩酸、硫酸等の鉱酸、ピリジニウムp-トルエンスルホン酸等の有機酸等を添加することにより、有利に進行する。

$R^{G'}$  が基  $R^I X^1$  の場合、前記反応式-3の化合物(4)と化合物(9)の反応において、 $X^2$  がハロゲン原子を示す場合の反応と同様の条件下に行われることができる。

化合物(39a)又は化合物(39b)と化合物(32)及び化合物(40a)又は化合物(40b)と化合物(32)との反応において、 $R^G$  が基  $R^I X^1$  で  $R^I$  がトリ低級アルキルシリル基の場合、適当な溶媒中、イミダゾールの存在下に反応することによっても化合物(40a)及び(40b)を製造することができる。

ここで溶媒としては、前記反応式-3における化合物(4)と化合物(9)との反応において  $X^2$  がハロゲン原子を示す場合の反応で用いられる溶媒をいずれも使用することができる。

化合物(32)は、化合物(39a)もしくは化合物(39b)又は化合物(40a)又は化合物(40b)1モルに対して、少なくとも1モル、好ましくは1~2モル程度使用するのがよい。イミダゾールは、化合物(39a)もしくは化合物(39b)又は化合物(40a)又は化合物(40b)1モルに対して、少なくとも1モル、好ましくは1~2モル程度使用するのがよい。該反応は、通常0~100℃、好ましくは0~70℃付近にて好適に進行し、一般に1~30時間程度にて終了する。

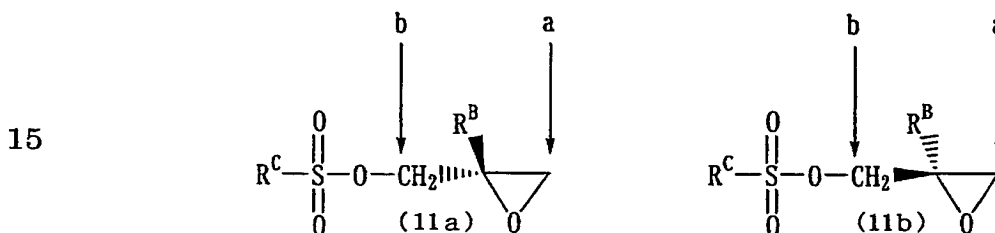
上記各々の反応で得られる目的化合物は、通常分離手段により反応混合物から分離され、更に精製することができる。斯かる分離及び精製手段としては、例えば、蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を挙げることができる。

本発明の一般式(1)で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物中、塩基性基を有する化合物は、通常薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。斯かる酸としては、例えば、硫酸、硝酸、塩酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マロン酸、乳酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。

本発明の一般式（１）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物には、立体異性体、光学異性体が包含される。

本発明の一般式（１）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物は、上記反応式－１２及び反応式－１３に示すように抗結核薬を合成するための中間体として好適に使用できる。

本発明の一般式（１０）で表される１位置換－４－ニトロイミダゾール化合物は、化合物（１１）を出発原料として使用することにより製造される。化合物（１１）（即ち、化合物（１１ａ）又は化合物（１１ｂ））を出発原料に用いることにより、４－ニトロイミダゾール化合物（２）との反応が、下記に示す特定位置（ｂ）で選択的に起こり、その結果光学純度の高い本発明化合物（１０）（化合物（１０ａ）又は化合物（１０ｂ））を１工程で、高収率で製造することができる。



（式中、 $\text{R}^{\text{B}}$ 及び $\text{R}^{\text{C}}$ は前記に同じ。）

本発明によれば、爆発の危険性のある中間体を経ないで、目的とする一般式（２ａ）の４－ニトロイミダゾール化合物を製造することができる。

本発明の製造方法は、操作が簡便であり、煩雑な精製工程を必要としない。

本発明の製造方法によれば、安価に、高収率、高純度にて、目的とする一般式（２ａ）の４－ニトロイミダゾール化合物を製造し得る。

従って、本発明の方法は、工業的に極めて有利である。

## 25 実施例

以下に実施例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

### 参考例 1

#### 2, 5－ジブロモ－４－ニトロイミダゾールの製造

４－ニトロイミダゾール 25 g、炭酸水素ナトリウム 40.87 g 及び水 10



0 ml の懸濁液中に 10℃以下で臭素 26.5 ml を滴下し、25～30℃で 1 時間、50～60℃で 4 時間攪拌した。その後反応液に 10℃以下で濃塩酸を加えて pH 1 として析出晶を濾取し、十分に水で洗浄した。結晶を 50℃で 1 昼夜減圧乾燥して、淡黄色粉末状の 2, 5-ジブロモ-4-ニトロイミダゾール 51.501 g (85.2%) を得た。

#### 参考例 2

##### 2, 5-ジブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾールの製造

2, 5-ジブロモ-4-ニトロイミダゾール 20.08 g の N, N-ジメチルホルムアミド 100 ml 溶液中に氷冷下、水素化ナトリウム 3.56 g を少量ずつ加えた。10 分後、これに 10～15℃でクロロメチルメチルエーテル 6.75 ml を滴下し、室温にした。この混合物を 5 時間攪拌後、氷冷下、水素化ナトリウム 0.30 g 及びクロロメチルメチルエーテル 0.56 ml を追加して、室温でさらに 1 時間攪拌した。その後氷冷して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、50℃で 1 昼夜減圧乾燥して、黄色粉末状の 2, 5-ジブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾール 19.68 g (84.3%) を得た。

#### 参考例 3

##### (S)-2-メチルグリシジル-4-ニトロベンゼンスルホネートの製造

20 -10℃に冷却した β-メタリルアルコール (83.0 g)、D-(-)-酒石酸ジイソプロピル (16.19 g) 及びモレキュラーシーブズ 4A (41.5 g) のトルエン (830 ml) 溶液に、チタンテトライソプロポキシド (17.0 ml) を滴下し、-10℃で 30 分間攪拌した後、80%クメンヒドロペルオキシド (415 ml) を -10℃～-2℃で滴下した。反応混合物を 25 0℃で 22 時間攪拌した後、トリメチルホスファイト (141.1 ml) を -20℃～-5℃で滴下し、過剰のクメンヒドロペルオキシドを還元した。この還元反応は、ヨウ化亜鉛デンプン紙によりその終点を確認した。

反応混合物にトリエチルアミン (219 ml) を加え、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (332 g) のトルエン (830 ml) 溶液を -30℃～-1

6℃で滴下し、-10℃で1時間攪拌した。反応懸濁液をセライト濾過し、濾液を15%酒石酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して褐色オイル(695g)を得た。

- 5 得られた褐色オイルにジイソプロピルエーテル(3320ml)を加えて結晶化し、濾取した結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン)により精製した後、ジイソプロピルエーテル/酢酸エチル(5/1)から再結晶して、淡黄色結晶の標記化合物119.1g(収率37.9%)を得た。

融点:71-72℃

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (3H, s), 2.67 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 2.72 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 4.03 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 8.10-8.15 (2H, m), 8.39-8.44 (2H, m)

光学純度:96.6% e. e.

- 15 光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。

カラム:CHIRALPAK AD (4.6mm $\phi$ ×250mm) (ダイセル化学工業製)

移動層:n-ヘキサン/イソプロパノール=800/200

流速:1.0ml/分

- 20 検出波長:254nm。

#### 参考例4

(R)-2-メチルグリシジル-4-ニトロベンゼンスルホネートの製造

- 25 -15℃に冷却した $\beta$ -メタリルアルコール(10.0g)、L-(+)-酒石酸ジイソプロピル(1.95g)、モレキュラーシーブズ3A(5.13g)のトルエン(100ml)溶液に、チタンテトライソプロポキシド(2.0ml)を滴下し、-10℃で30分間攪拌した後、80%クメンヒドロペルオキシド(49.6ml)を-10℃~-2℃で滴下した。反応混合物を-5℃で18時間攪拌した後、トリメチルホスファイト(18.1ml)を-10℃~-2℃で滴下し、過剰のクメンヒドロペルオキシドを還元した。この還元反応は、ヨ

ウ化亜鉛デンプン紙によりその終点を確認した。

反応混合物にトリエチルアミン (23.2 ml) 及びN, N-ジメチル-4-アミノピリジン (1.02 g) のトルエン (20 ml) 溶液を加え、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (35.15 g) のトルエン (80 ml) 溶液を-10℃~-2℃で滴下し、-5℃で3時間攪拌した。反応懸濁液をセライト濾過し、濾液を15%酒石酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して褐色オイル (101.0 g) を得た。

得られた褐色オイルにn-ヘキサン (100 ml) を加え結晶化し、濾取した結晶をジイソプロピルエーテル/酢酸エチル (5/1) から再結晶して、淡黄色結晶の標記化合物18.6 gを得た (収率48.9%)。

融点: 71-72℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (3H, s), 2.67 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 2.72 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 4.03 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 8.10-8.15 (2H, m), 8.39-8.44 (2H, m)

光学純度: 97.0% e. e.

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

20 カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm  $\phi$   $\times$  250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n-ヘキサン/イソプロパノール=800/200

流速: 1.0 ml/分

検出波長: 254 nm。

## 25 参考例5

(R)-2-メチルグリシジル-3-ニトロベンゼンスルホネートの製造

-5℃に冷却した $\beta$ -メタリルアルコール (10.0 g)、L-(+)-酒石酸ジイソプロピル (3.89 g) 及びモレキュラーシーブズ4A (10.0 g) のトルエン (200 ml) 溶液に、チタンテトライソプロポキシド (4.07

- m l) を滴下し、 $-5^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した後、80% クメンヒドロペルオキシド (49.6 ml) を  $-13^{\circ}\text{C}$  ~  $-10^{\circ}\text{C}$  で滴下した。反応混合物を  $-10^{\circ}\text{C}$  で 3.5 時間攪拌した後、トリメチルホスファイト (18.1 ml) を  $-15^{\circ}\text{C}$  ~  $-5^{\circ}\text{C}$  で滴下し、過剰のクメンヒドロペルオキシドを還元した。この還元反応は、
- 5 ヨウ化亜鉛デンプン紙によりその終点を確認した。

- 反応混合物に N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (2.0 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液及びトリエチルアミン (23.2 ml) を加え、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (33.9 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液を  $-15^{\circ}\text{C}$  ~  $-5^{\circ}\text{C}$  で滴下し、 $-10^{\circ}\text{C}$  で 17 時間攪拌した。反応懸濁液をセラ
- 10 イト濾過し、濾液を 15% 酒石酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して褐色オイル (129.2 g) を得た。

- 得られた褐色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製し、(R)-2-メチルグリシジル-
- 15 3-ニトロベンゼンスルホネートを淡黄色オイルとして 24.14 g 得た (収率 63.5%)。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.38 (3H, s), 2.67 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 2.73 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 4.05 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 4.28 (1H, d,  $J=11.0$
- 20 Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.2, 7.8\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d d d,  $J=7.8, 1.8, 1.0\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, d d d,  $J=8.2, 2.1, 1.0\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d d,  $J=2.1, 1.8\text{ Hz}$ )

光学純度: 92.6% e. e.

- 25 光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm  $\phi$   $\times$  250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n-ヘキサン/エタノール = 850/150

流速：1.0 ml/分

検出波長：254 nm。

#### 実施例 1

##### 2-ブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾールの合成

- 5     2, 5-ジブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾール 17.15 g、亜硫酸ナトリウム 13.73 g、ジメチルホルムアミド 100 ml 及び水 50 ml の懸濁液を室温で 8 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル及び水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、白色粉末状の 2-ブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾール 11.17 g (86.8%) を得た。

EI (m/z)  $M^+$  : 235, 237

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.93 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.41 (s, 3H)。

#### 実施例 2

- 15     2-ブロモ-4-ニトロイミダゾールの合成

2-ブロモ-1-メトキシメチル-4-ニトロイミダゾール 11.17 g、メタノール 10 ml 及び 5 N-塩酸 60 ml の溶液を還流下 2.5 時間攪拌した。反応液を室温で 1 昼夜放置後、氷冷下 1 時間攪拌し、析出晶を濾過し、50°C で 1 昼夜減圧乾燥させて、白色粉末状の 2-ブロモ-4-ニトロイミダゾール 6.0 g (66.0%) を得た。

- 20      $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.42 (s, 1H), 14.10 (bs, 1H)。

#### 実施例 3

##### 2-ブロモ-4-ニトロイミダゾールの合成

- 25     水素化硼素テトラ-*n*-ブチルアンモニウム 638 mg の 1, 4-ジオキサン 1 ml 溶液中に 2, 5-ジブロモ-4-ニトロイミダゾール 89.5 mg の 1, 4-ジオキサン 1 ml 溶液を室温で滴下し、その後 23 時間還流攪拌した。濃塩酸で過剰の試薬をクエンチし、水、酢酸エチルを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、薄層クロマトグラフィー（展開液；酢酸エ

チル)で精製して、白色粉末状の2-ブロモ-4-ニトロイミダゾール44.9 mg (71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.42 (s, 1H), 14.10 (bs, 1H)。

#### 5 実施例 4

(S)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾールの製造

(R)-2-メチルグリシジル-4-ニトロベンゼンスルホネート (0.5 g, 96.5% e. e.) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液に、  
10 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (0.324 g) 及び炭酸カリウム (0.330 g) を室温で加えた。50℃で4時間攪拌した後、室温まで冷却し、水に注ぎ反応を停止した。酢酸エチルで抽出した。抽出物を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後減圧濃縮して黄色固体を得た。

得られた黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキ  
15 サン/酢酸エチル=7/3) により精製し、(S)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾールを淡黄色結晶として 0.341 g 得た (収率85.6%)。

融点: 65.5-67.0℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.39 (3H, s), 2.62  
20 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 3.99 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 4.38 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s)

光学純度: 95.4% e. e

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定し  
25 た。

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm  $\phi$   $\times$  250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n-ヘキサン/エタノール=850/150

流速: 1.0 ml/分

検出波長：254 nm。

#### 実施例 5

(S) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾールの製造

- 5 (R) - 2 - メチルグリシジル - 3 - ニトロベンゼンスルホネート (0.5 g, 92.6% e. e.) の N, N - ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液に、2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール (0.270 g) 及び炭酸カリウム (0.330 g) を室温で加えた。この混合物を 50℃ で 3 時間攪拌した後、室温まで冷却し、水に注ぎ反応を停止した。
- 10 反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して黄色固体を得た。

得られた黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：n - ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 3) により精製し、(S) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾールを淡黄色結晶として

- 15 得た (0.307 g, 77.0% 収率)。

融点：65.5 - 67.0℃

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.39 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 3.99 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 4.38 (1H, d,  $J=14.7$
- 20 Hz), 7.87 (1H, s)

光学純度：91.9% e. e.

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

- カラム：CHIRALPAK AD (4.6 mm  $\phi$   $\times$  250 mm) (ダイセル
- 25 化学工業製)

移動層：n - ヘキサン / エタノール = 850 / 150

流速：1.0 ml / 分

検出波長：254 nm。

#### 実施例 6

(R) - 2 - ブロモ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾールの製造

- 2 - ブロモ - 4 - ニトロイミダゾール 100 g、(S) - 4 - ニトロベンゼン  
スルホン酸 2 - メチル - 2 - オキシラニルメチルエステル 142.4 g、炭酸カ  
5 リウム 93.6 g、フッ化セシウム 15.8 g 及びジメチルホルムアミド 420  
ml の懸濁液を 35 ~ 40 °C にて 26 時間攪拌した。反応液を水 1.2 リットル  
中に注ぎ、酢酸エチル 1 リットルにより 2 回抽出した。酢酸エチル層を合わせ、  
水 1.2 リットルにより 2 回洗浄後、飽和食塩水 800 ml により洗浄し、硫酸  
マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を  
10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1  
/ 1）により精製することにより、黄色粉末の (R) - 2 - ブロモ - 1 - (2 -  
メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール（110.9 g、  
収率 81 %）を得た。

融点：93.0 - 94.0 °C

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.38 (3H, s), 2.61  
(1H, d, J = 4.0 Hz), 2.78 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.  
00 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.38 (1H, d, J = 14.9  
Hz), 7.92 (1H, s)

光学純度：96.6 % ee

- 20 光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定し  
た。

カラム：CHIRALPAK AD (4.6 mm  $\phi$   $\times$  250 mm) (ダイセル  
化学工業製)

移動層：n - ヘキサン / エタノール = 4 / 1

- 25 流速：1.0 ml / 分

検出波長：254 nm。

実施例 7

(R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニト  
ロイミダゾールの製造



(S) - 2 - メチルグリシジル - 4 - ニトロベンゼンスルホネート (50.0 g, 97.8% e. e.) の N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール (26.99 g) 及び炭酸カリウム (27.82 g) を室温で加えた。この混合物を 50℃ で 9 時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチル (150 ml) を加えて不溶物を濾過により除去した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して淡褐色固体 (38.2 g) を得た。

得られた淡褐色固体をトルエン (380 ml) に溶解し、シリカゲル (7.6 g) を加え、室温で攪拌した後シリカゲルを濾過した。この処理を 2 回繰り返した後に母液を濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化して、(R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチルオキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾールを淡黄色結晶として 25.54 g 得た (64.1% 収率)。

融点: 65.5 - 67.0℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 3.99 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 4.38 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s)

光学純度: 95.9% e. e.

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。

カラム: CHIRALPAK AD (4.6 mm  $\phi$   $\times$  250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層: n - ヘキサン / エタノール = 850 / 150

流速: 1.0 ml / 分

検出波長: 254 nm。

#### 参考例 6

(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オールの製造

実施例7で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニ  
ルメチル)-4-ニトロイミダゾール(2.50g、11.5ミリモル)及び4  
-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン(3.11g、12.6ミ  
リモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)中の混合物を70℃にて  
5 7時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより2回抽出し  
た。有機相を合わせ、3回水洗し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過し  
た。濾液を減圧下にて濃縮して、微黄色油状物の(S)-1-(2-クロロ-4  
-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオ  
ロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール(5.55  
10 g、収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

1.18 (3H, s), 2.41 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 2.56  
(1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 2.67-2.80 (2H, m), 2.85  
-2.96 (2H, m), 3.13-3.25 (4H, m), 4.03 (2H,  
15 s), 6.83-6.93 (2H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 8.  
07 (1H, s)。

#### 参考例7

(S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イ  
ルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ  
20 b]オキサゾールの製造

参考例6で製造した(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1  
-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピ  
ペラジン-1-イル]プロパン-2-オール(5.85g、12.61ミリモル)  
のTHF(150ml)溶液に氷冷下、水素化ナトリウム(0.76g、18.  
25 92ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷し、水  
及び酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、イソプロパノールから再  
結晶し、微黄色固体の(S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェ  
ニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒド

ロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (2.58 g、収率48%) を得た。

光学純度99.8% ee

$[\alpha]_D^{26} = 8.80^\circ$  (濃度: 1.000,  $\text{CHCl}_3$ )

融点 129-130°C。

#### 5 試験例1 (寒天平板希釈法による抗菌試験)

参考例7で得られた (S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジーン-1-イル] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールについて、結核菌属

- (M. tuberculosis H37Rv) に対する最小発育阻止濃度を、  
 10 7H11培地 (BBL社製) を用いて求めた。上記菌株は、予め7H9培地 (BBL社製) で培養し、生菌数を算出し、-80°Cで凍結保存した菌液を使用し、最終生菌数を約  $10^6$  CFU/ml に調整しておいた。このように調製した菌液を、試験化合物含有の7H11寒天培地に5μl接種し、37°Cで14日間培養した後、最小発育阻止濃度を測定するための試験に供した。

- 15 M. tuberculosis H37Rv に対する最小発育阻止濃度は、0.024 μg/ml であった。

#### 参考例8

N-(ジエトキシメチル) イミダゾールの製造

- イミダゾール13.6 g、オルトギ酸トリエチル133 ml、p-トルエンスル  
 20 ホン酸・一水和物1.00 gの混合物を140°Cで2時間加熱攪拌した。その後、反応液を減圧蒸留して無色油状のN-(ジエトキシメチル) イミダゾール22.8 g (収率67.0%) を得た。bp 106-108°C (1 torr)

#### 参考例9

2-クロロイミダゾールの製造

- 25 N-(ジエトキシメチル) イミダゾール50.0 gをテトラヒドロフラン200 mlに溶解し、-35°C以下で2.6M n-ブチルリチウムn-ヘキサン溶液120 mlを滴下、続いてヘキサクロロエタン73.9 g) のテトラヒドロフラン100 ml溶液を滴下した。5分同温度にて放置後、昇温し、-20°Cで6N塩酸100 mlを加えた後、室温に戻し、5分放置した。水層を分取し、有機層

を1 N塩酸にて抽出し、先の水層とあわせてジエチルエーテルにて洗浄後、6 N水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分取し無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して粗生成物を得た。これを塩化メチレンにてトリチュレートし、淡褐色固体として2-クロロイミダゾール26.

5 0 g (収率85.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10.64 (bs, 1H), 7.05 (s, 1H) .

#### 参考例10

2-クロロ-4, 5-ジヨードイミダゾールの製造

- 10 2-クロロイミダゾール5.13 gを水150 mlに懸濁させ、6 N水酸化ナトリウム水溶液17 mlを加えた。次にヨウ素25.9 gを加え室温で3時間攪拌した。その後、反応液を亜硫酸ナトリウム水溶液にて処理し、析出物を濾取、乾燥し、黄色固体として2-クロロ-4, 5-ジヨードイミダゾール16.4 g (収率92.5%)を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 13.61 (bs, 1H) .

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 133.07.

#### 参考例11

2-クロロ-4-ヨードイミダゾールの製造

2-クロロ-4, 5-ジヨードイミダゾール7.09 g、亜硫酸ナトリウム20.

- 20 2 gを30%エタノール50 mlに溶解させ5時間加熱還流させた。その後濃縮し、残渣に水を加えて析出物を濾取した。これを希塩酸にてトリチュレートし、淡褐色固体として2-クロロ-4-ヨードイミダゾール885 mg (収率19.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.34 (s, 1H) .

#### 25 参考例12

2-クロロ-5-ヨード-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4, 5-ジヨードイミダゾール354 mgを濃硝酸 (d. 1.4

2) 5 mlに懸濁させ、氷冷しながら濃硫酸1 mlを加え、室温で15時間攪拌した。その後反応液を氷水にあげ、アンモニア水にてpH=3とし、析出物を濾

取し乾燥させ、黄色固体として2-クロロ-5-ヨード-4-ニトロイミダゾール222mg (収率81.2%)を得た。

EI (m/z) M+273.

#### 参考例13

##### 5 2-クロロ-5-ヨード-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ヨードイミダゾール431mgを濃硝酸(d. 1.38) 2.5mlに懸濁させ、氷冷しながら濃硫酸2.5mlを加え、室温で6時間攪拌した。その後析出物を濾取、乾燥させ、黄色固体として2-クロロ-5-ヨード-4-ニトロイミダゾール348mg (収率67.0%)を得た。

##### 10 参考例14

##### 2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾールの製造

2-メルカプトイミダゾール5.0gと4-クロロニトロベンゼン8.7g、炭酸カリウム8.3gのアセトニトリル100mL懸濁液を還流下で1日攪拌した。反応液を氷水中に注いだ。析出した固体を濾取し、水とジエチルエーテルで洗浄した。得られた固体を乾燥して黄色粉末状の2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール9.5g (収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.22 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, br. s), 8.14 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 13.06 (1H, br. s).

##### 20 参考例15

##### 2-(2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ)イミダゾールの製造

2-メルカプトイミダゾール1.0gと2,3-ジクロロニトロベンゼン2.1g、炭酸カリウム1.7gのアセトニトリル20mL懸濁液を還流下で6.5時間攪拌した。反応液を氷水中に注いだ。析出した固体を濾取し、*n*-ヘキサンで洗淨した。得られた固体を乾燥して黄色粉末状の2-(2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ)イミダゾール2.4g (収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.75-7.33 (2H, m), 7.64 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 12.

5 5 (1H, br. s).

#### 参考例 16

1-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾールの製造

- 2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール 1.0 g と硝酸テトラn-ブチルアンモニウム 2.1 g のクロロホルム 15 mL 懸濁液に -10°C で無水トリフルオロ酢酸 1.3 mL のクロロホルム 5 mL 溶液を加え、同温で 25 分撹拌した。反応液に氷水を加えしばらく撹拌した後にジクロロメタンを加え、分液した。ジクロロメタン層を水と飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製して、黄色粉末状の 1-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール 1.0 g (収率 84%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.91 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.30 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

#### 参考例 17

1-ニトロ-2-(2-ニトロフェニルチオ)イミダゾールの製造

- 2-(2-ニトロフェニルチオ)イミダゾール 500 mg と硝酸テトラn-ブチルアンモニウム 1.0 g のクロロホルム 10 mL 懸濁液に -20°C で無水トリフルオロ酢酸 0.64 mL を加え、その後 -10°C で 30 分撹拌した。反応液に氷水を加えしばらく撹拌した後に酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 13:7) で精製して、黄色粉末状の 1-ニトロ-2-(2-ニトロフェニルチオ)イミダゾール 510 mg (収率 87%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.98 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.49-7.69 (3H, m), 7.85 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.11-8.19 (1H, m).

#### 参考例 18

2- (2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ) -1-ニトロイミダゾールの製造  
2- (2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ) イミダゾール 500 mg と硝酸テ  
トラ n-ブチルアンモニウム 893 mg のクロロホルム 10 mL 懸濁液に -20  
℃で無水トリフルオロ酢酸 0.55 mL を加え、その後 -10℃で3時間撹拌し  
5 た。反応液に氷水を加えしばらく撹拌した後に酢酸エチルを加え、分液した。酢  
酸エチル層を水と飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶  
出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 13 : 7) で精製して、黄色粉末状の 2-  
(2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ) -1-ニトロイミダゾール 506 mg  
10 (収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 6.85 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=1.3, 8.0$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J=1.3, 8.0$  Hz) .

15 参考例 19

(R) -1- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -2- (4-ニトロフェ  
ニルチオ) イミダゾールの製造

2- (4-ニトロフェニルチオ) イミダゾール 500 mg の N, N-ジメチルホ  
ルムアミド 5 mL 溶液に 0℃で水素化ナトリウム 90 mg を加え、その後室温に  
20 て 30 分撹拌した。反応液を再び 0℃まで冷却した後に (S) -4-ニトロベン  
ゼンスルホン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル 618 mg を加え、  
その後室温にて 3.5 時間撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。  
酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒  
を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジク  
25 ロロメタン: 酢酸エチル = 17 : 3) で精製して、黄色油状の (R) -1- (2-  
メチル-2-オキシラニルメチル) -2- (4-ニトロフェニルチオ) イミダ  
ゾール 604 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.21 (3H, s), 2.52 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 2.63 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 3.

9.8 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 4.39 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=1.3$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=1.3$  Hz), 8.10 (2H, d,  $J=9.0$  Hz).

#### 5 参考例 20

1-(2-シアノエチル)-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾールの製造

2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール 500 mg のアクリロニトリル 10 mL 懸濁液に 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7 0.04 mL を加え、還流下で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン) で精製して得られた固体をジクロロメタン-tert-ブチルメチルエーテルから再結晶して無色粒状の 1-(2-シアノエチル)-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール 454 mg (収率 74%) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.72 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.35 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=1.3$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=1.3$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J=9.0$  Hz).

#### 参考例 21

20 (S)-4-{3-[4-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール-1-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル}ピペラジーン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステルの製造

(R)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール 100 mg とピペラジーン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル 103 mg の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液を 60°C にて 1 日攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を



シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：メタノール＝50：1－30：1）と塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン）で精製して淡黄色アモルファス状の（S）－4－{3－[4－ニトロ－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾール－1－イル]－2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル} ピペラジン－1－カルボン酸 3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル173mg（収率90%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.01 (3H, s), 2.25－2.64 (6H, m), 3.15－3.50 (4H, m), 4.12 (1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 4.71 (2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 5.00 (1H, s), 6.55 (1H, td,  $J=5.3, 16.0\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.69 (4H, s), 8.18 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, s).

#### 15 参考例22

（S）－4－{3－[4－ニトロ－2－（2－ニトロフェニルチオ）イミダゾール－1－イル]－2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル} ピペラジン－1－カルボン酸 3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステルの製造

20 （R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロ－2－（2－ニトロフェニルチオ）イミダゾール50mgとピペラジン－1－カルボン酸 3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペニルエステル51mgのN，N－ジメチルホルムアミド（0.25mL）溶液を60℃にて1日攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン：メタノール＝30：1）で精製して黄色アモルファス状の（S）－4－{3－[4－ニトロ－2－（2－ニトロフェニルチオ）イミダゾール－1－イル]－2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル} ピペラジン－1－カルボン酸 3－（4－トリフルオロメチルフェニ

ル) - 2-プロペニルエステル 86 mg (収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.08 (3H, s), 2.29 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2.40-2.71 (5H, m, including 2.44, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 3.20 (1H, br. s), 3.50 (4H, br. s), 4.09 (2H, s), 4.77 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 6.39 (1H, td,  $J=6.0, 16.0\text{ Hz}$ ), 6.65 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dt,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.46-7.53 (3H, m, including 7.49, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s).

#### 参考例 23

(S) - 4 - { 3 - [ 2 - ( 2 - クロロ - 6 - ニトロフェニルチオ ) - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステルの製造

(R) - 2 - ( 2 - クロロ - 6 - ニトロフェニルチオ ) - 1 - ( 2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル ) - 4 - ニトロイミダゾール 55 mg と ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステル 51 mg の N, N - ジメチルホルムアミド ( 0.25 mL ) 溶液を 60°C にて 1 日 攪拌 した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー ( 展開液 : ジクロロメタン : メタノール = 30 : 1 ) で精製して黄色アモルファス状の (S) - 4 - { 3 - [ 2 - ( 2 - クロロ - 6 - ニトロフェニルチオ ) - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステル 91 mg ( 収率 87% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.20 (3H, s), 2.42 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2.48-2.77 (5H, m,

including 2.52, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 3.10 (1H, br. s), 3.55 (4H, br. s), 4.13 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.24 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.78 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 6.40 (1H, td,  $J=6.0, 16.0\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, s).

#### 参考例 24

10 (S)-4-{3-[4-ニトロ-2-(4-ニトロベンゼンスルホニル)イミダゾール-1-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル}ピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステルの製造

(R)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-2-(4-ニトロベンゼンスルホニル)イミダゾール 36 mg とピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル 34 mg の N, N-ジメチルホルムアミド (0.18 mL) 溶液を 60°C にて 1 日攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (展開液: ジクロロメタン/メタノール = 30/1) で精製して淡黄色アモルファス状の (S)-4-{3-[4-ニトロ-2-(4-ニトロベンゼンスルホニル)イミダゾール-1-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル}ピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル 45 mg (収率 67%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (3H, s), 2.44 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2.53-2.81 (5H, m, including 2.62, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 3.40 (1H, br. s), 3.56 (4H, br. s), 4.54 (2H, s), 4.79 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 6.40 (1H, td,  $J=6.0, 16.0\text{ Hz}$ ),

6. 66 (1H, d, J=16.0 Hz), 7. 49 (2H, d, J=8.0 Hz), 7. 58 (2H, d, J=8.0 Hz), 8. 13 (1H, s), 8. 29 (2H, d, J=9.0 Hz), 8. 46 (2H, d, J=9.0 Hz).

該反応では、更に環化した (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジ  
5 ヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペニルエステル 7 mg (収率 14%) も得られた。

#### 参考例 25

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 -  
10 b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペニルエステルの製法

(S) - 4 - {3 - [4 - ニトロ - 2 - (4 - ニトロフェニルチオ) イミダゾール - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル} ピペラジン - 1 - カル  
ボン酸 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペニルエステル 1  
15 00 mg の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に 0℃ にてナトリウム  
tert - ブトキシド 19 mg を加え、同温にて 20 分撹拌した。反応液に水と  
酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を 5% 炭酸カリウム水溶液、水、飽  
和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残  
渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン: 酢  
20 酸エチル = 9 : 1) とシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロ  
メタン: 酢酸エチル: メタノール = 20 : 20 : 1) で精製して黄色アモルファ  
ス状の (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2,  
1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 -  
(4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペニルエステル 40 mg (収率  
25 54%) を得た。

#### 参考例 26

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 -  
b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (4 -  
トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペニルエステルの製造

(S) - 4 - { 3 - [ 4 - ニトロ - 2 - ( 2 - ニトロフェニルチオ ) イミダゾール - 1 - イル ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル } ピペラジーン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステル 83 mg の N, N - ジメチルホルムアミド ( 0. 9 mL ) 溶液に 0℃ にてナトリウム *tert* - ブトキシド 16 mg を加え、同温にて 30 分撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を 5 % 炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー ( 展開液 : ジクロロメタン : 酢酸エチル : メタノール = 15 : 15 : 1 ) で精製して淡黄色アモルファス状の (S) - 4 - [ ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール - 2 - イル ) メチル ] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステル 38 mg ( 収率 59 % ) を得た。

#### 参考例 27

(S) - 4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール - 2 - イルメチル ) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステルの製造

(S) - 4 - { 3 - [ 2 - ( 2 - クロロ - 6 - ニトロフェニルチオ ) - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル } ピペラジーン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステル 89 mg の N, N - ジメチルホルムアミド 0. 9 mL 溶液に 0℃ にてナトリウム *tert* - ブトキシド 16 mg を加え、同温にて 30 分撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を 5 % 炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー ( 展開液 : ジクロロメタン : 酢酸エチル : メタノール = 15 : 15 : 1 ) で精製して淡黄色アモルファス状の (S) - 4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール - 2 - イルメチル ) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステル 32 mg ( 収率 51 % ) を得た。

#### 参考例 28

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペニルエステルの製造

- (S) - 4 - {3 - [4 - ニトロ - 2 - (4 - ニトロベンゼンスルホニル) イミ  
5 ダゾール - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル} ピペラジーン - 1 - カルボン酸 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペニルエス  
テル 45 mg の N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に 0℃ にてナ  
トリウム *tert* - ブトキシド 8 mg を加え、同温にて 30 分撹拌した。反応液  
に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を 5% 炭酸カリウム水溶液、  
10 水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得ら  
れた残渣を薄層クロマトグラフィー (展開液: ジクロロメタン: 酢酸エチル: メ  
タノール = 15 : 15 : 1) で精製して淡黄色アモルファス状の (S) - 4 -  
(2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾ  
ール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 3 - (4 - トリフルオロ  
15 メチルフェニル) - 2 - プロペニルエステル 13 mg (収率 39%) を得た。

#### 参考例 29

- (R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - {4 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシ  
シフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] フェノキシメチル} - 2, 3 - ジヒドロ  
イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造  
20 4 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] フェ  
ノール (693 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、  
氷冷下にて水素化ナトリウム (86 mg) を加え、70 - 75℃ にて 20 分撹拌  
した。この混合物を氷冷し、実施例 6 で製造した (R) - 2 - ブロモ - 4 - ニト  
ロー 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) イミダゾール (720 mg)  
25 を N, N' - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解した溶液を加え、70 - 7  
5℃ にて 20 分撹拌した。反応液を室温に戻し、氷水 (25 mL) を加え、塩化  
メチレン (50 mL) により 3 回抽出した。有機層を合わせ、3 回水洗後、硫酸  
マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 3/1) により精製した。

酢酸エチル／ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより微黄色粉末の

(R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] フェノキシメチル } - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール ( 3 4 3 mg, 3 3 %) を得た。

#### 5 参考例 3 0

(1) (S) - 4 - [ 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステルの製造

- 実施例 6 で製造した (R) - 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1 - ( 2 - メチル - 2 -  
 10 オキシラニルメチル ) イミダゾール ( 2. 0 4 g )、ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステル ( 2. 6 9 g )、N, N' - ジメチルホルムアミド ( 1 0 ml ) の混合物を 5 0 °C にて 2 0 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水 ( 4 5 ml ) を加え、酢酸エチル ( 1 5 ml ) により 2 回抽出した。有機相を合わせ、3 回水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2 ) により精製することにより、  
 15 黄色油状物質の (S) - 4 - [ 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 - プロペニルエステル ( 3. 7  
 20 7 g, 8 4 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

1. 1 6 ( 3 H, s ), 2. 3 6 ( 1 H, d, J = 1 4. 0 Hz ), 2. 4 3 -  
 2. 7 6 ( 5 H, m ), 3. 2 1 ( 1 H, s ), 3. 4 1 - 3. 5 7 ( 4 H, m ), 4. 0 1 ( 2 H, s ), 4. 7 8 ( 2 H, dd, J = 1. 0 Hz, 6. 1  
 25 Hz ), 6. 2 9 - 6. 4 3 ( 1 H, m ), 6. 6 6 ( 1 H, d, J = 1 6. 0 Hz ), 7. 4 8 ( 2 H, d, J = 8. 3 Hz ), 7. 5 8 ( 2 H, d, J = 8. 3 Hz ), 8. 1 0 ( 1 H, s ).

(2) (S) - 4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール - 2 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 -

(4-トリフルオロメチルフェニル) - 2-プロペニルエステルの製造

- (S) - 4 - [3 - (2-ブromo-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-カルボン酸 3 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 2-プロペニルエステル (3.5 g) をN, N'-ジメチルホルムアミド (10.5 ml) に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム (316 mg) を加え、同温度下にて1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (3.5 ml)、水 (24.5 ml) を加え、30分攪拌した。析出晶を濾取し、水洗した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製した。2-プロパノール/水から再結晶することにより微黄色粉末の
- 10 (S) - 4 - (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 3 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 2-プロペニルエステル (2.07 g, 69%) を得た。

#### 参考例 3 1

- 15 (R) - (-) - 1 - (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3-クロロプロパン-2-オールの製造

(R) - (-) - 3-クロロ-1, 2-プロパンジオール (7 g) のN, N'-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に氷冷攪拌下、tert-ブチルジメチルクロロシラン (10.6 g)、イミダゾール (5.2 g) を加え室温で終夜攪拌した。反応液に氷水 (120 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で3回抽出し、抽出液を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、無色液体の (R) - (-) - 1 - (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3-クロロプロパン-2-オール (13.24 g、収率92.4%) を得た。

- 25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.09 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.57-3.62 (2H, m), 3.67-3.72 (2H, m), 3.81-3.89 (1H, m).

#### 参考例 3 2

1 - (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3-クロロ-2- (テト



ラヒドロピラン-2-イルオキシ) プロパンの製造

参考例31で製造した(R)-(-)-1-(tert-ブチルジメチルシラニ  
ルオキシ)-3-クロロプロパン-2-オール(11.19g)を塩化メチレン  
(20ml)に溶解し、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(5.87ml)、ピ  
5 リジニウムp-トルエンスルホネート(触媒量)を加え、室温で終夜攪拌した。  
反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-  
ヘキサン/酢酸エチル=20/1)にて精製し、無色液体の1-(tert-ブチルジ  
メチルシラニルオキシ)-3-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオ  
キシ)プロパン(14.14g、収率92.0%)を得た。

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.07 (6H, s), 0.89  
(9H, s), 1.45-1.89 (6H, m), 3.43-4.03 (7H,  
m), 4.76-4.80 (1H, m).

参考例33

(3R) テトラヒドロピラニルオキシ-6-ニトロ-2H-3,4-ジヒドロ  
15 [2,1-b] イミダゾピランの製造  
実施例29で製造した2-ブロモ-1-[3-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ  
ピラン-2-イルオキシ)プロピル]-4-ニトロ-1H-イミダゾール(8.  
51g)のN,N-ジメチルホルムアミド(60ml)溶液に氷冷攪拌下、水素  
化ナトリウム(1.07g、)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に氷水  
20 加え、酢酸エチル(200ml)で2回抽出し、抽出液を飽和食塩水(200  
ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて  
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エ  
チル=10/1)により精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルで結晶化  
することで白色粉末の(3R) テトラヒドロピラニルオキシ-6-ニトロ-2H  
25 -3,4-ジヒドロ[2,1-b] イミダゾピラン(3.3g、収率50%)を  
得た。

実施例8

2-クロロ-4-ニトロイミダゾールの製造

ニトロメタン5mlにニトロニウムテトラフルオロボレート398mgを溶解し、

次に2-クロロイミダゾール205mgを加え、室温で1時間攪拌した。その後重曹水で中和し、塩酸で酸性に戻し、析出した2-クロロ-4-ニトロイミダゾール137mgを濾取した。濾液を酢酸エチル-メタノールにて抽出し、有機層から得られた固体をジエチルエーテルにてトリチュレートし2-クロロ-4-ニトロイミダゾール103mgを得た。合計240mg (収率81.3%)の2-クロロ-4-ニトロイミダゾールを無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.44 (s, 1H), 14.19 (bs, 1H) .

#### 実施例9

##### 10 2-クロロ-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-5-ヨード-4-ニトロイミダゾール273mgをエタノール5mlに溶解し、トリエチルアミン420μl、10%パラジウム-炭素27mgを加え、常温常圧で3時間水素添加を行い、無色固体として2-クロロ-4-ニトロイミダゾール124mg (収率84.1%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR

15 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.44 (s, 1H), 14.19 (bs, 1H) .

#### 実施例10

##### 2-クロロ-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-5-ヨード-4-ニトロイミダゾール273mgをエタノール5mlに溶解し、トリエチルアミン420μl、20%水酸化パラジウム-炭素(27mg)を加え、常温常圧で5時間水素添加を行い、無色固体として2-クロロ-4-ニトロイミダゾール123mg (収率83.4%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.44 (s, 1H), 14.19 (bs, 1H) .

##### 25 実施例11

##### 2-クロロ-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-5-ヨード-4-ニトロイミダゾール545mgをエタノール10mlに溶解し、トリエチルアミン840μl、10%パラジウム-炭素54mgを加え、パール還元装置を用い4kg/cm<sup>2</sup>の水素圧で水素添加を行い、無色

固体として2-クロロ-4-ニトロイミダゾール246mg (収率83.4%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.44 (s, 1H), 14.19 (bs, 1H).

#### 実施例12

##### 5 2-クロロ-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-5-ヨード-4-ニトロイミダゾール273mgを1,4-ジオキサン5mlに懸濁させ、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムボロヒドリド515mgを加え10時間加熱還流した。その後、反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られたものを濃塩酸で処理し、析出物を濾取した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層から得られたものと先に得られた固体をあわせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: *n*-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1~2:1) で精製し、無色固体として2-クロロ-4-ニトロイミダゾール107mg (収率72.5%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.44 (s, 1H), 14.19 (bs, 1H).

##### 15 実施例13

##### 4-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾールの製造

1-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール250mgのクロロベンゼン5mL溶液を85-95°Cで20分撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン-ジクロロメタン: メタノール=50:1) 及び薄層クロマトグラフィー (展開液: ジクロロメタン: メタノール=10:1) で精製して、黄色粉末状の4-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール108mg (収率44%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.44 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.18 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, s), 14.24 (1H, br. s).

#### 実施例14

##### 4-ニトロ-2-(2-ニトロフェニルチオ)イミダゾールの製造

1-ニトロ-2-(2-ニトロフェニルチオ)イミダゾール464mgのクロロベンゼン10mL懸濁液を70-80°Cで30分撹拌した。反応液を濃縮して得

られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：酢酸エチル＝19：1）で精製して、黄色粉末状の4-ニトロ-2-（2-ニトロフェニルチオ）イミダゾール223mg（収率49%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.94 (1H, dd,  $J=1.3, 8.0\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, dt,  $J=1.3, 8.0\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dt,  $J=1.3, 8.0\text{Hz}$ ), 8.31 (1H, dd,  $J=1.3, 8.0\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 14.21 (1H, br. s).

#### 実施例15

2-（2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ）-4-ニトロイミダゾールの製造  
10 2-（2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ）-1-ニトロイミダゾール300mgのクロロベンゼン6mL溶液を70-80℃で30分撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン酢酸エチル＝19：1）で精製して、黄色粉末状の4-ニトロ-2-（2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ）イミダゾール138mg（収率46%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.75 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, s), 13.82 (1H, br. s).

#### 20 実施例16

(R)-1-（2-メチル-2-オキシラニルメチル）-4-ニトロ-2-（4-ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

4-ニトロ-2-（4-ニトロフェニルチオ）イミダゾール500mgと(S)-4-ニトロベンゼンスルホン酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル  
25 513mg、炭酸カリウム337mg、フッ化セシウム57mgのN,N-ジメチルホルムアミド1.6mL懸濁液を室温にて1.5日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n-ヘキサン：酢酸エチル＝13：7-11：

9) で精製して、淡黄色粉末状の (R) - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロ - 2 - (4 - ニトロフェニルチオ) イミダゾール 456 mg (収率 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.28 (3H, s), 2.54 (1H, d,  $J=3.5\text{ Hz}$ ), 2.72 (1H, d,  $J=3.5\text{ Hz}$ ), 4.04 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.51 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 8.17 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 17

10 (R) - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロ - 2 - (2 - ニトロフェニルチオ) イミダゾールの製造

4 - ニトロ - 2 - (2 - ニトロフェニルチオ) イミダゾール 100 mg と (S) - 4 - ニトロベンゼンスルホン酸 2 - メチル - 2 - オキシラニルメチルエステル 119 mg、炭酸カリウム 71 mg、フッ化セシウム 11 mg の N, N - ジメチルホルムアミド 0.5 mL 懸濁液を室温にて 3.5 日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n - ヘキサン: 酢酸エチル = 11:9 - 1:1) で精製して、黄色粉末状の (R) - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロ - 2 - (2 - ニトロフェニルチオ) イミダゾール 102 mg (収率 79%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.26 (3H, s), 2.54 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 2.72 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 3.98 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.51 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dt,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dt,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, s), 8.29 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 18

(R) - 2 - (2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ) - 1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 4-ニトロイミダゾールの製造

2 - (2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ) - 4-ニトロイミダゾール 113 mg と (S) - 4-ニトロベンゼンスルホン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル 119 mg、炭酸カリウム 71 mg、フッ化セシウム 11 mg の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 懸濁液を室温にて 3.5 日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 11:9-1:1) で精製して、黄色粉末状の (R) - 2 - (2-クロロ-6-ニトロフェニルチオ) - 1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 4-ニトロイミダゾール 85 mg (収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (3H, s), 2.56 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 2.76 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 4.20 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.53 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s).

#### 実施例 19

(R) - 1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 4-ニトロ-2-(4-ニトロベンゼンスルホニル) イミダゾールの製造

(R) - 1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 4-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ) イミダゾール 100 mg のジクロロメタン 4 mL 溶液に 0°C にて m-クロロ過安息香酸 160 mg を加え、同温にて 14 時間撹拌した。反応液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン) で処理して粗製物を得た。先で得た粗製物のジクロロメタン (4 mL) 溶液に 0°C にて m-クロロ過安息香酸 110 mg を加え、その後室温にて 1 日撹拌した。反応液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン) で処理して得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出

液：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製して、白色粉末状の（R）-1-（2-メチル-2-オキシラニルメチル）-4-ニトロ-2-（4-ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール85mg（収率77%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.46 (3H, s), 2.56 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 2.80 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 4.43 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 5.03 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 8.32 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

#### 実施例20

10 4-ニトロ-2-（4-ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾールの製造  
4-ニトロ-2-（4-ニトロフェニルチオ）イミダゾール1.0gのジクロロメタン（20mL）-エタノール20mL懸濁液に室温にてm-クロロ過安息香酸2.0gを加え、同温にて8時間撹拌した。反応液に5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、終夜撹拌した。更に水を加え、激しく撹拌後、不溶物を濾取した。得られた固体を水洗後に、メタノール中、還流下で分散洗浄した。不溶物を濾取した後に、得られた固体を更にジクロロメタン-メタノール中で同様に分散洗浄後、乾燥して白色粉末状の4-ニトロ-2-（4-ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール919mg（収率82%）を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.25 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s).

#### 実施例21

（R）-1-（2-メチル-2-オキシラニルメチル）-4-ニトロ-2-（4-ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾールの製造

25 4-ニトロ-2-（4-ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール200mgと（S）-4-ニトロベンゼンスルホン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル183mg、炭酸カリウム120mg、フッ化セシウム20mgのN,N-ジメチルホルムアミド（0.57mL）懸濁液を室温にて1.5日撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n-ヘキサン：酢酸エチル＝11：9－1：1）で精製して白色粉末状の（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロ－2－（4－ニトロベンゼンスルホニル）イミダゾール76 mg（収率31％）を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.46 (3H, s), 2.56 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 2.80 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 4.43 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 5.03 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 8.32 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

#### 10 実施例22

（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロ－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾールの製造

- （R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾール200 mgと硝酸テトラn-ブチルアンモニウム230  
 15 mgのクロロホルム5 mL溶液に－20℃で無水トリフルオロ酢酸0.11 mLを加え、－20℃～0℃で7.5時間撹拌した。反応液に1 N水酸化ナトリウム2 mLを加えて30分撹拌後、酢酸エチルと水を加え、分液した。酢酸エチル層を5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液と水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開  
 20 液：ジクロロメタン：酢酸エチル＝9：1）で精製して、黄色アモルファス状の（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロ－2－（4－ニトロフェニルチオ）イミダゾール15 mg（収率6.7％）を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.28 (3H, s), 2.54 (1H, d,  $J=3.5\text{ Hz}$ ), 2.72 (1H, d,  $J=3.5\text{ Hz}$ ), 4.04 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.51 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 8.17 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).
- 25

#### 実施例23

（R）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－2－メチルチオ－4－



## ニトロイミダゾールの製造

(R) - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 2 - メチルチオイミダ  
ゾール 128 mg と硝酸テトラ - n - ブチルアンモニウム 230 mg のクロロホルム 5 mL 溶液に - 20°C で無水トリフルオロ酢酸 0.11 mL を加え、- 20  
5 °C ~ 0°C で 5 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム 2 mL を加えて 30  
分攪拌後、酢酸エチルと水を加え、分液した。酢酸エチル層を 5% 亜硫酸水素ナ  
トリウム水溶液と水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶  
媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (展開液: n - ヘキサン:  
酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、淡黄色油状の (R) - 1 - (2 - メチル - 2  
10 - オキシラニルメチル) - 2 - メチルチオ - 4 - ニトロイミダゾール 13 mg  
(収率 8.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.36 (3H, s), 2.59  
(1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 2.73 (3H, s), 2.74 (1H, d,  
 $J=4.0\text{ Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.23 (1H,  
15 d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s) .

## 実施例 24

1 - (2 - シアノエチル) - 5 - ニトロ - 2 - (4 - ニトロフェニルチオ) イミ  
ダゾールと 1 - (2 - シアノエチル) - 4 - ニトロ - 2 - (4 - ニトロフェニル  
チオ) イミダゾールの製造

20 1 - (2 - シアノエチル) - 2 - (4 - ニトロフェニルチオ) イミダゾール 25  
0 mg と硝酸テトラ - n - ブチルアンモニウム 333 mg のクロロホルム 5 mL  
溶液に - 10°C で無水トリフルオロ酢酸 0.16 mL を加え、その後 0°C で 6.  
5 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム 2.4 mL を加えて 30 分攪拌  
後、酢酸エチルと水を加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、  
25 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (溶出液: n - ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2 - 11 : 9  
- 2 : 3) で精製して、黄色油状の 1 - (2 - シアノエチル) - 5 - ニトロ - 2  
- (4 - ニトロフェニルチオ) イミダゾール 36 mg (収率 12%) と紫色油状  
の 1 - (2 - シアノエチル) - 4 - ニトロ - 2 - (4 - ニトロフェニルチオ) イ

## ミダゾール 29

mg (収率 10%) を得た。

5-ニトロ化合物、 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.99 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 4.82 (2H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, s), 8.24 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) .

4-ニトロ化合物、 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.84 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 4.43 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, s), 8.21 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) .

## 実施例 25

## 4-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾールの製造

1-(2-シアノエチル)-5-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール 36 mg のテトラヒドロフラン 1 mL 溶液に室温にて 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン-7 0.02 mL を加え、同温にて 5 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 0.2 mL と水、酢酸エチルを加え、分液した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、淡黄色粉末状の 4-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール 27 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.44 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.18 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, s), 14.24 (1H, br. s) .

## 実施例 26

## 4-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾールの製造

1-(2-シアノエチル)-4-ニトロ-2-(4-ニトロフェニルチオ)イミダゾール 27 mg のテトラヒドロフラン 1 mL 溶液に室温にて 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン-7 0.02 mL を加え、同温にて 3 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 0.7 mL と水、酢酸エチルを加え、分液した。酢

酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（展開液：ジクロロメタン：酢酸エチル＝9：1）で精製して、赤褐色粉末状の4-ニトロ-2-（4-ニトロフェニルチオ）イミダゾール13mg（収率58%）を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 7.44 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.18 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, s), 14.24 (1H, br. s).

#### 実施例27

- 10 (S)-2-ブロモ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾールの製造

- 2-ブロモ-4-ニトロイミダゾール100g、(R)-4-ニトロベンゼン  
スルホン酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル142.4g、炭酸カリウム93.6g、フッ化セシウム15.8g及びN,N-ジメチルホルムアミド420mlの懸濁液を35～40℃にて26時間攪拌した。反応液を水1.2  
15 リットル中に注ぎ、酢酸エチル1リットルにより2回抽出した。酢酸エチル相を合わせ、水1.2リットルにより2回洗浄後、飽和食塩水800mlにより洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製することにより、黄色粉末の(S)-2-ブロモ-1-  
20 (2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(112.3g、収率82%)を得た。

融点：93.0-94.0℃

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.38 (3H, s), 2.61 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 2.78 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 4.  
25 00 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 4.38 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, s)

光学純度：96.4% ee

光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。

カラム：CHIRALPAK AD (4.6 mm  $\phi$   $\times$  250 mm) (ダイセル化学工業製)

移動層：n-ヘキサン/エタノール=4/1

流速：1.0 ml/分

5 検出波長：254 nm。

#### 実施例 28

- 2-ブロモ-1-[3-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾールの製造
- 2-ブロモ-4-ニトロイミダゾール (7.63 g) および 1-(*tert*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロパン (12 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (6.6 g)、ヨウ化ナトリウム (6.3 g) を加え 110°C で 12 時間加熱撹拌した。氷水 (240 ml) を加え、酢酸エチル (150 ml) で 2 回抽出し、抽出液を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：酢酸エチル=100:1) にて精製し、無色液体の 2-ブロモ-1-[3-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾール (12.69 g、収率 68.7%) を得た。
- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.08 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.91 (4.5H, s), 0.93 (4.5H, s), 1.39-1.80 (6H, m), 3.35-4.45 (8.5H, m), 4.65-4.68 (0.5H, m), 7.90 (0.5H, s), 8.01 (0.5H, s) .

25 EI (m/z)  $M^+$  = 464

#### 実施例 29

2-ブロモ-1-[3-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 28 で製造した 2-ブロモ-1-[3-(*t*-ブチルジメチルシラニルオ

キシ) - 2 - (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) プロピル] - 4 - ニトロイミダゾール (12.7 g) のテトラヒドロフラン (120 ml) 溶液に氷冷攪拌下、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド 1M-テトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して、残渣を酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 10/1) にて精製し、無色液体の 2-ブロモ-1-[3-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) プロピル] - 4 - ニトロイミダゾール (8.51 g、89%) を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.50-1.94 (6H, m), 3.38-4.31 (8.5H, m), 4.67-4.71 (0.5H, m), 7.87 (0.5H, s), 8.01 (0.5H, s).

EI ( $m/z$ )  $M^+ = 350$

### 実施例 30

- 15 1-[3-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) プロピル] - 2-クロロ-4-ニトロイミダゾールの製造  
実施例 28 と同様に 2-クロロ-4-ニトロイミダゾール (2.15 g) および  
1-(*tert*-ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3-クロロ-2-(テトラ  
ヒドロピラン-2-イルオキシ) プロパン (12 g) から合成し、無色液体の 1  
20 -[3-(*tert*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(テトラヒドロピ  
ラン-2-イルオキシ) プロピル] - 2-クロロ-4-ニトロイミダゾール (3.  
03 g、収率 74.3%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.08 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.91 (4.5H, s), 0.92 (4.5H, s), 1.4  
25 6-1.80 (6H, m), 3.40-4.45 (8.5H, m), 4.65-4.68 (0.5H, m), 7.84 (0.5H, s), 7.96 (0.5H, s).

### 実施例 31

2-クロロ-1-[3-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオ

キシ) プロピル] - 4 - ニトロイミダゾールの製造

実施例 29 と同様に 1 - [3 - (t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2 -

(テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) プロピル] - 2 - クロロ - 4 - ニトロ

イミダゾール (3.03 g) から合成し、無色液体の 2 - クロロ - 1 - [3 - ヒ

5 ドロキシ - 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) プロピル] - 4 - ニト

ロイミダゾール (1.96 g、収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.44 - 1.90 (6H, m),

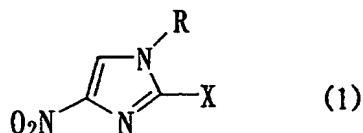
3.37 - 4.25 (8.5H, m), 4.65 - 4.70 (0.5H, m),

7.84 (0.5H, s), 7.97 (0.5H, s) .

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式

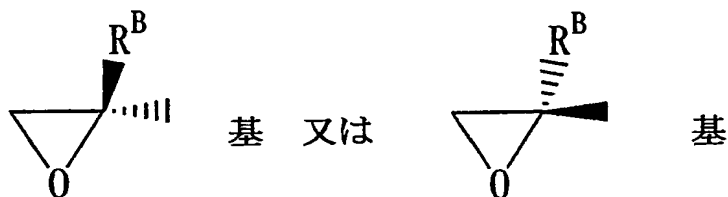
5



[式中、Rは、水素原子、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基又は基  
10  $-\text{CH}_2\text{R}^{\text{A}}$ を示す。

$\text{R}^{\text{A}}$ は、

15



を示す。 $\text{R}^{\text{B}}$ は、水素原子又は、低級アルキル基を示す。

Xは、ハロゲン原子又は基  $\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^1$ を示す。nは0又は1若しくは2の整数を示す。

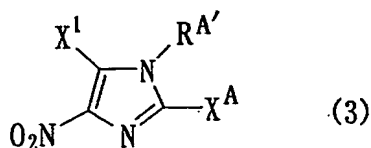
$\text{R}^1$ はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル  
20 基なる群から選ばれた基を1-3個有することのあるフェニル基を示す。

但し、Xがハロゲン原子を示すとき、Rは水素原子であってはならない。]

で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物又はその塩。

## 2. 一般式

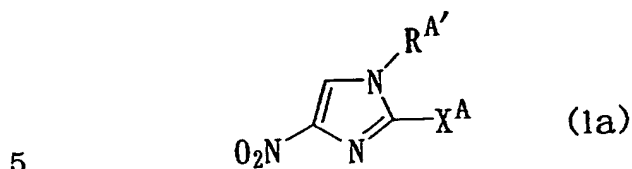
25



[式中、 $\text{R}^{\text{A}'}$ は低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有してもよいフェニル低級アルキル基を示す。 $\text{X}^1$ 及

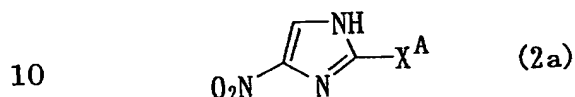
び $X^A$ は、それぞれハロゲン原子を示す。]

で表される4-ニトロイミダゾール化合物を還元し、次いで得られる一般式



[式中、 $R^{A'}$  及び $X^A$ は前記に同じ。]

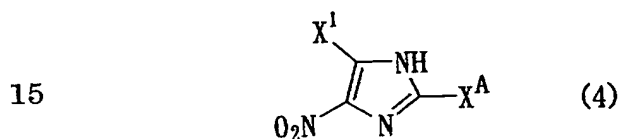
で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を脱 $R^{A'}$ 基化することを特徴とする一般式



[式中、 $X^A$ は前記に同じ。]

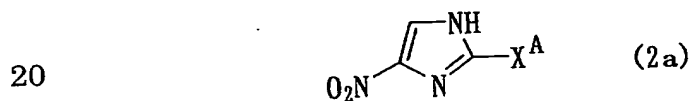
で表される4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

### 3. 一般式



[式中、 $X^1$  及び $X^A$ はそれぞれハロゲン原子を示す。]

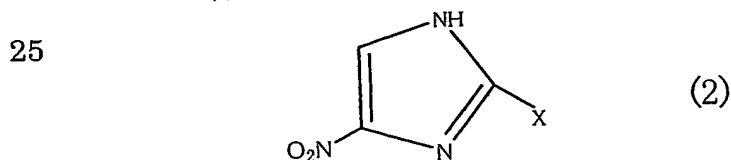
で表される4-ニトロイミダゾール化合物を還元することを特徴とする一般式



[式中、 $X^A$ は前記に同じ。]

で表される4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

### 4. 一般式 (2)



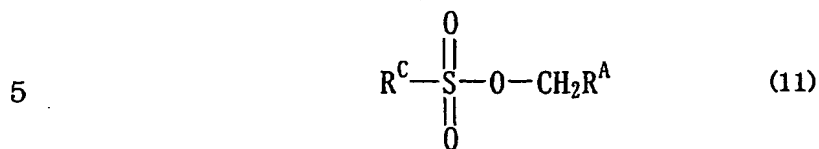
[式中、Xは、ハロゲン原子又は基 $S(O)_n-R^1$ を示す。

nは0又は1若しくは2の整数を示す。

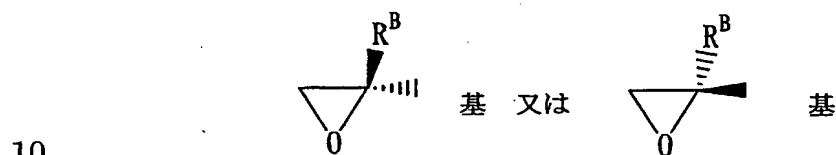


$R^1$  はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を 1 - 3 個有することのあるフェニル基を示す。]

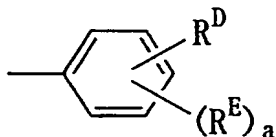
で表される 4-ニトロイミダゾール化合物と一般式 (11)



[式中、 $R^A$  は、

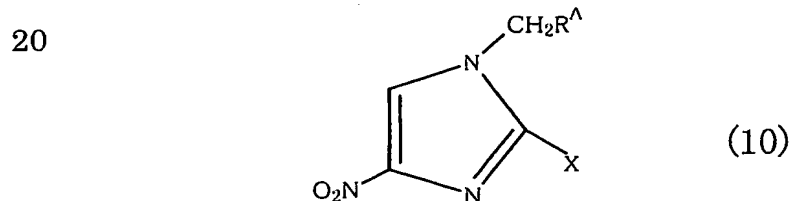


を示す。 $R^B$  は、水素原子又は低級アルキル基を示す。 $R^C$  は、基



15 を示す。 $R^D$  は、ニトロ基を示す。 $R^E$  は、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す。 $a$  は、0、1 又は 2 を示す。 $a$  が 2 を示す場合、2 つの  $R^E$  は、同一であってもよいし、異なってもよい。]

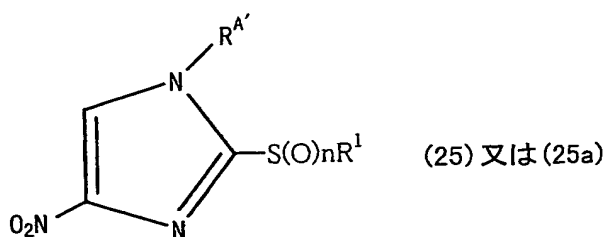
で表されるグリシジルベンゼンスルホネート化合物とを反応させることにより、  
一般式 (10)



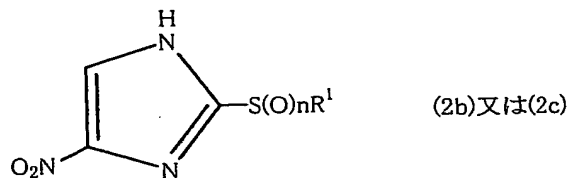
[式中、 $R^A$  及び  $X$  は前記に同じ。]

25 で表される 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を得ることを特徴とする 1 位置換-4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

5. 一般式

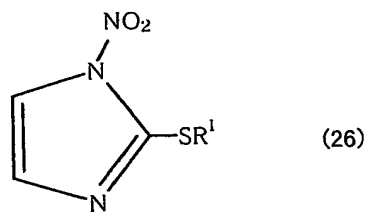


- 5 [式中、 $R^{A'}$  は低級アルコキシ置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有していてもよいフェニル低級アルキル基を示す。 $n$  は0又は1若しくは2の整数を示す。 $R^1$  はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を1-3個有することのあるフェニル基を示す。] で表わされる1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物を脱 $R^{A'}$ 基化することを特徴とする一般式
- 10



- 15 [式中 $R^1$ 及び $n$ は前記に同じ。] で表わされる4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

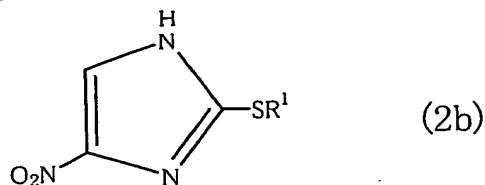
#### 6. 一般式



20

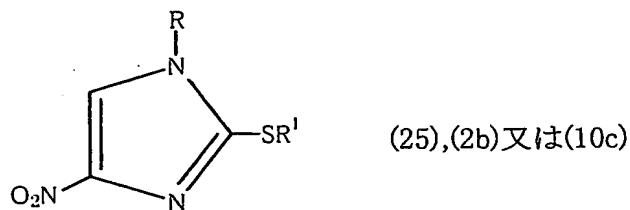
[式中 $R^1$ はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を1-3個有することのあるフェニル基を示す。] で表わされる1-ニトロイミダゾール化合物を転位することを特徴とする一般式

25



[式中、 $R^1$ は前記に同じ。] で表される4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

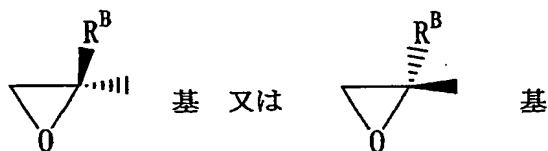
## 7. 一般式



5

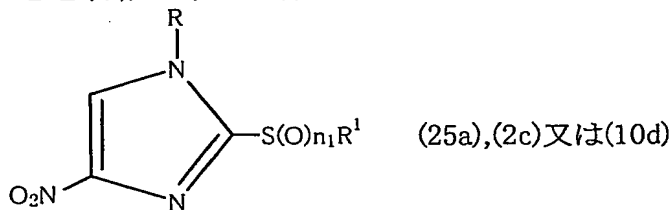
[式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有してもよいフェニル低級アルキル基又は基-CH<sub>2</sub>R<sup>A</sup>を示す。R<sup>A</sup>は

10



を示す。R<sup>B</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す。R<sup>1</sup>はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を1-3個有することのあるフェニル基を示す。]で表される4-ニトロイミダゾールを酸化することを特徴とする一般式

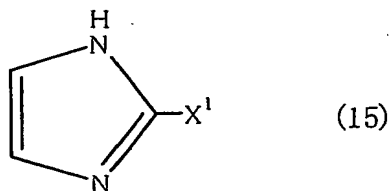
15



20

[式中R<sup>1</sup>及びRは前記に同じ。n<sub>1</sub>は1又は2を示す。]で表わされる4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

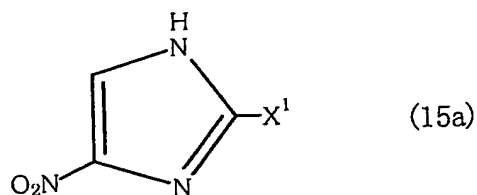
## 8. 一般式



25

[式中X<sup>1</sup>はハロゲン原子を示す。]で表されるイミダゾール化合物をニトロニウムハロゲン化ボレート類の存在下ニトロ化することを特徴とする一般式

122



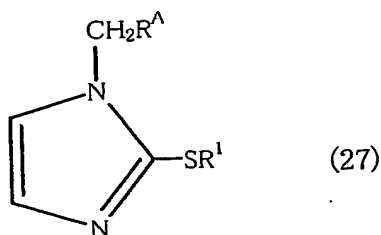
5 [式中X<sup>1</sup>は前記に同じ。] で表される4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

9. ニトロニウムハロゲン化ボレート類がニトロニウムテトラフルオロボレートである請求項8記載の製造法。

10. ニトロメタン中でニトロ化する請求項9記載の製造法。

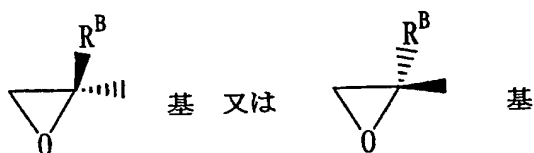
11. 一般式

10

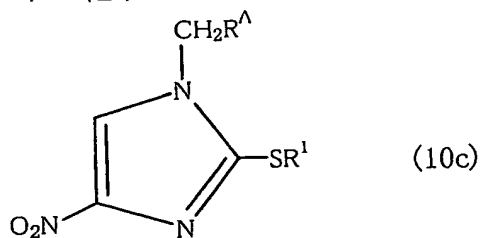


15 [式中R<sup>1</sup>はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を1-3個有することのあるフェニル基を示す。

R<sup>A</sup>は



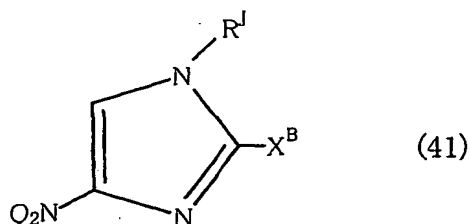
20 を示す。R<sup>B</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す。] で表される1位置換イミダゾール化合物をニトロ化することを特徴とする一般式



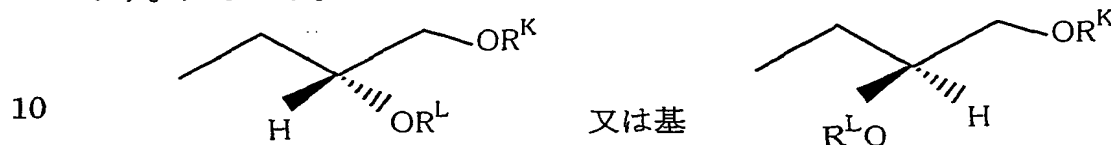
25

[式中R<sup>1</sup>及びR<sup>A</sup>は前記に同じ。] で表される1位置換-4-ニトロイミダゾール化合物の製造法。

12. 一般式



- 5 [式中、 $X^B$ は、臭素原子、又は基 $-S(O)_nR^1$  ( $R^1$ はフェニル環上に置換基としてニトロ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基なる群から選ばれる基を1-3個有することのあるフェニル基を示す。 $n$ は0又は1若しくは2の整数を示す。)を示す。 $R^J$ は、基



( $R^K$ 及び $R^L$ は、各々、テトラヒドロピラニル基、トリ低級アルキルシリル基、低級アルカノイル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基又は水素原子を示す。)を示す。]で表される

- 15 4-ニトロイミダゾール誘導体又はその塩。

13. (S)-2-ブromo-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール又はその塩。

14. (R)-2-ブromo-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール又はその塩。

- 20 15. (S)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール又はその塩。

16. (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール又はその塩。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/13134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D233/94, 233/92

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D233/94, 233/92

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4925949 A (RHONE-POULENE SANTE), 15 May, 1990 (15.05.90), & EP 325512 A & JP 1-213268 A	1-16
A	US 5380866 A (ELI LILLY AND CO.), 10 January, 1995 (10.01.95), & EP 626219 A & JP 6-329638 A	1-16
A	US 4021442 A (BASF AG.), 03 May, 1977 (03.05.77), & FR 2267543 A & JP 50-130762 A	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
01 December, 2003 (01.12.03)

Date of mailing of the international search report  
16 December, 2003 (16.12.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D233/94, 233/92		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D233/94, 233/92		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 4925949 A (RHONE-POULENE SANTE), 1990. 05. 15 & EP 325512 A & JP 1-213268 A	1-16
A	US 5380866 A (ELI LILLY AND COMPANY), 1995. 01. 10 & EP 626219 A & JP 6-329638 A	1-16
A	US 4021442 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 1977. 05. 03 & FR 2267543 A & JP 50-130762 A	1-16
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01. 12. 03	国際調査報告の発送日 16.12.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 弘 實 謙二	4P 7433
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTC)**